**ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS,
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ZIENAM® 500 mg/500 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung
Wirkstoffe: Imipenem und Cilastatin

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 37,6 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 hellgelbes Pulver

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

ZIENAM 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

ZIENAM 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 ZIENAM entspricht der zu gebenden Menge an Imipenem/Cilastatin.

Die Tagesdosis von ZIENAM 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 ≥ 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 Art 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 (normal)	500 mg alle 6 Std.	1 000 mg alle 8 Std.	1 000 mg alle 6 Std.
Reduzierte Dosis bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion			
< 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 ZIENAM 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. ZIENAM sollte im Anschluss an die Hämodialysesitzung und danach in 12-stündigen Intervallen weiter gegeben werden. Dialysepatienten, insbesondere mit bekannter Erkrankung des ZNS, müssen

sorgfältig überwacht werden. ZIENAM 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 ZIENAM 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 der Anwendung
Vor der Anwendung muss ZIENAM 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 ZIENAM 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 ZIENAM 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 und pseudomembranöse Colitis, deren Schweregrad leicht bis lebensbedrohlich sein kann, wurde unter Imipenem/Cilastatin und fast allen anderen Antibiotika berichtet. 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 *Clostridioides difficile*-Therapie einzuleiten. Arzneimittel zur Hemmung der Peristaltik sollten nicht angewendet werden.

Meningitis
ZIENAM 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 „Zentral-Nervensystem (ZNS)“ in diesem Abschnitt.

Zentral-Nervensystem (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, 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 ZIENAM abgesetzt werden.

Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von < 15 ml/min sollten ZIENAM nur erhalten, wenn innerhalb von 48 Stunden eine Hämodialyse durchgeführt wird. ZIENAM 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 ZIENAM 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 37,6 mg Natrium (1,6 mmol) pro Durchstechflasche, entsprechend 1,9 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.
Dies ist zu berücksichtigen bei Personen unter Natrium-kontrollierter (natriumarmer/kochsalzarmer) Diät.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Generalisierte Krampfanfälle wurden bei Patienten beobachtet, die Ganciclovir und ZIENAM 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 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 ZIENAM 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 ZIENAM mit Probenecid. Die gemeinsame Gabe von ZIENAM 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 ZIENAM 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 ZIENAM 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 (≥ 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	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	Dyspnö, Hyperventilation, Schmerzen im Rachenraum
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Durchfall, Erbrechen, Übelkeit Arzneimittelbezogene Übelkeit und/oder Erbrechen scheinen unter der Therapie mit ZIENAM 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-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	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 ZIENAM 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 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.

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 über das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: http://www.bfarm.de anzuzeigen.

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 ZIENAM. 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
ZIENAM 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-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).
- 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 MHK (mg/l)**	
	empfindlich ≤	**resistent >**
Enterobacterales	2	4
Enterobacterales[1] *(Morganella morganii, Proteus* spp. und *Providencia* spp.*)*	0,001	4
Pseudomonas spp.	0,001	4
Acinetobacter spp.	2	4
Staphylococcus spp.	Basierend auf der Cefoxitin-Empfindlichkeit	
Enterococcus spp.	0,001	4
Streptococcus A, B, C, G	Basierend auf der Benzylpenicillin-Empfindlichkeit	
Streptococcus pneumoniae	2	2
Streptokokken der Viridans-Gruppe	2	2
Haemophilus influenzae	2	2
Moraxella catarrhalis[2]	2	2
Gram-positive Anaerobier außer *Clostridioides difficile*	2	4
Gram-negative Anaerobier	2	4
Burkholderia pseudomallei	2	2
Nicht speziesspezifische-Grenzwerte[3]	2	4

[1] Die intrinsisch geringe Aktivität von Imipenem gegen *Morganella morganii*, *Proteus* spp. und *Providencia* spp. erfordert eine hohe Exposition von Imipenem.
[2] 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.
[3] 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.

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.

Üblicherweise empfindliche Spezies:

Gram-positive Aerobier:

Enterococcus faecalis
Staphylococcus aureus (Methicillin-sensibel)*
Koagulase-negative *Staphylococcus*-Spezies (Methicillin-sensibel)*
Streptococcus agalactiae
Streptococcus pneumoniae
Streptococcus pyogenes
Streptokokken der Viridans-Gruppe

Gram-negative Aerobier:

Citrobacter freundii
Enterobacter cloacae
Escherichia coli
Haemophilus influenzae
Klebsiella oxytoca
Klebsiella pneumoniae
Klebsiella aerogenes (früher Enterobacter aerogenes)
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.

Spezies, bei denen eine erworbene Resistenz ein Problem darstellen könnte:

Gram-negative Aerobier:

Acinetobacter calcoaceticus baumannii-Komplex
Pseudomonas aeruginosa

Von Natur aus resistente Erreger:

Gram-positive Aerobier:

Enterococcus faecium

Gram-negative Aerobier:

Einige Stämme von *Burkholderia cepacia*-Komplex
Legionella spp.
Stenotrophomonas maltophilia (früher *Xanthomonas maltophilia*, früher *Pseudomonas maltophilia*)

Andere:

Chlamydia spp.
Chlamydophila spp.
Mycoplasma spp.

Ureaplasma urealyticum

* 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 ZIENAM 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 gegebenen 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 ZIENAM. 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 ZIENAM 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 ZIENAM 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 1 000-mg/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 gegebenen Cilastatins wurde innerhalb von 10 Stunden nach Gabe von ZIENAM 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 in besonderen Patientenpopulationen

Niereninsuffizienz
Nach intravenöser Gabe einer Einzeldosis von 250 mg/250 mg ZIENAM 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 ZIENAM 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 ZIENAM 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 ZIENAM 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 ± 7,0 Minuten bzw. 69 ± 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

2 Jahre

Nach Rekonstitution:
Verdünnte Lösungen sollten sofort verwendet werden. Die Zeit zwischen Beginn der Rekonstitution und dem Ende der intravenösen Infusion sollte 2 Stunden nicht überschreiten.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

Die rekonstituierte Lösung nicht einfrieren.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

20-ml-Typ-I-Durchstechflaschen aus Glas

Das Arzneimittel steht in Packungen mit 1, 10 oder 25 Durchstechflaschen zur Verfügung.

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 weiteren 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 verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

MSD Sharp & Dohme GmbH
Levelingstr. 4a
81673 München

Telefon: 0800/673 673 673
Telefax: 0800/673 673 329
E-Mail: e-mail@msd.de

8. ZULASSUNGSNUMMER

4697.01.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 28. Juni 1984
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 04. Juni 2011

10. STAND DER INFORMATION

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Die aktuellen Resistenzdaten für Deutschland (Stand: April 2023) finden Sie in folgender Tabelle:

Üblicherweise empfindliche Spezies
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
Enterococcus faecalis
Staphylococcus aureus
Staphylococcus aureus (Methicillin-sensibel) £
Koagulase-negative Staphylokokken-Spezies (nur Methicillin-sensible Stämme)
Streptococcus agalactiae
Streptococcus pneumoniae
Streptococcus pyogenes
Streptokokken der „Viridans“-Gruppe ° ^
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
Acinetobacter pittii
Citrobacter freundii
Citrobacter koseri
Enterobacter cloacae
Escherichia coli
Haemophilus influenzae
Klebsiella aerogenes
Klebsiella oxytoca
Klebsiella pneumoniae
Moraxella catarrhalis
Morganella morganii $
Proteus mirabilis $
Proteus vulgaris ° $
Serratia marcescens

Anaerobe Gram-positive Mikroorganismen
Clostridium perfringens °
Peptostreptococcus spp. °
Anaerobe Gram-negative Mikroorganismen
Bacteroides fragilis °
Bacteroides fragilis-Gruppe °
Fusobacterium spp. °
Porphyromonas asaccharolytica °
Prevotella spp. °
Veillonella spp. °
Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
Enterococcus faecium [+]
Koagulase-negative Staphylokokken-Spezies [+]
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
Acinetobacter baumannii [ɔ]
Pseudomonas aeruginosa [ɔ]
Von Natur aus resistente Spezies
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
Einige Stämme von *Burkholderia cepacia*
Legionella spp.
Stenotrophomonas maltophilia
Andere Mikroorganismen
Chlamydia spp.
Mycoplasma spp.
Ureaplasma urealyticum

° Bei Veröffentlichung der Tabellen 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%.

[ɔ] Im ambulanten Bereich liegt die Resistenzrate bei <10%.

ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

KARTON – 1 Durchstechflasche, 10 Durchstechflaschen

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ZIENAM® 500 mg/500 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung
Imipenem/Cilastatin

2. WIRKSTOFF(E)

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

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Natriumhydrogencarbonat (E 500)

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung
1 Durchstechflasche
10 Durchstechflaschen

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Intravenöse Anwendung nach Rekonstitution.
Nur zur einmaligen Anwendung.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 25°C lagern.
Die rekonstituierte Lösung nicht einfrieren.

Nach Rekonstitution: Verdünnte Lösungen sollten sofort verwendet werden. Die Zeit zwischen Beginn der Rekonstitution und dem Ende der intravenösen Infusion sollte 2 Stunden nicht überschreiten.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEN ARZNEIMITTELN ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

MSD Sharp & Dohme GmbH,
Levelingstr. 4a, 81673 München

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Zul.-Nr. 4697.01.00

13. Chargenbezeichnung <, SPENDER- UND PRODUKTCODE>

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen,wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

DURCHSTECHFLASCHE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

ZIENAM® 500 mg/500 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung
Imipenem/Cilastatin
Intravenöse Anwendung nach Rekonstitution

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

verwendbar bis
<Oder>
EXP
<Oder>
verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.
<Oder>
Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

6. WEITERE ANGABEN

Packungsbeilage beachten.
Nur zur einmaligen Anwendung.

PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation:
Information für Anwender

ZIENAM® 500 mg/500 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung
Wirkstoffe: Imipenem und Cilastatin

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.
- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist ZIENAM und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von ZIENAM beachten?
3. Wie ist ZIENAM anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist ZIENAM aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist ZIENAM und wofür wird es angewendet?

ZIENAM gehört zur Arzneimittelklasse der Carbapenem-Antibiotika. Es tötet ein breites Spektrum von Keimen *(Bakterien)* ab, die bei Erwachsenen und Kindern ab 1 Jahr Infektionen an verschiedenen Stellen im Körper verursachen.

► Behandlung

Ihr Arzt hat Ihnen ZIENAM verschrieben, weil bei Ihnen mindestens eine der folgenden Infektionen festgestellt worden ist:
- Komplizierte Infektionen im Bauchraum
- Infektionen der Lunge (Lungenentzündung)
- Infektion während oder nach der Geburt Ihres Kindes
- Komplizierte Infektionen der Harnwege
- Komplizierte Infektionen der Haut- und Weichteilgewebe

ZIENAM kann im Rahmen einer Behandlung von Patienten mit einer verminderten Anzahl weißer Blutzellen *(Neutropenie)* und Fieber eingesetzt werden, wenn eine bakterielle Infektion als Ursache vermutet wird.

ZIENAM kann zur Behandlung bei bakterieller Blutvergiftung eingesetzt werden, wenn diese mit einer der obigen Infektionen zusammenhängen könnte.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von ZIENAM beachten?

► ZIENAM darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen Imipenem, Cilastatin oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile von ZIENAM sind.

- wenn Sie allergisch gegen andere Antibiotika wie Penicilline, Cephalosporine oder Carbapeneme sind.

► Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Informieren Sie Ihren Arzt über alle Krankheiten, die Sie schon einmal hatten oder gegenwärtig haben, wie z. B.:
- jegliche Arzneimittelallergien, einschließlich Allergien gegen Antibiotika (bei plötzlich auftretenden, lebensbedrohlichen allergischen Reaktionen ist umgehend ärztliche Behandlung erforderlich)
- Dickdarmentzündung (Colitis) oder andere Magen-Darm-Erkrankungen
- Nieren- oder Harnwegserkrankungen, einschließlich eingeschränkter Nierenfunktion (bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion steigt der Spiegel von ZIENAM im Blut an. Wenn die Dosierung nicht an die Nierenfunktion angepasst wird, können Nebenwirkungen im zentralen Nervensystem auftreten)
- Störungen des zentralen Nervensystems, wie stellenweises Zittern (lokalisierter Tremor) oder epileptische Anfälle (Krampfanfälle)
- Lebererkrankungen

Es kann bei Ihnen zu positiven Ergebnissen bei einer Laboruntersuchung (Coombs-Test) kommen. Dieser Test weist Antikörper im Blut nach, die rote Blutkörperchen zerstören können. Ihr Arzt wird mit Ihnen darüber sprechen.

► Kinder

ZIENAM wird nicht für die Behandlung von Kindern, die jünger als 1 Jahr sind, oder Kindern mit Nierenerkrankungen empfohlen.

► Anwendung von ZIENAM zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden.

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie mit Ganciclovir behandelt werden, das zur Behandlung von einigen Virusinfektionen eingesetzt wird.

Informieren Sie Ihren Arzt auch, wenn Sie mit Valproinsäure oder Valproat-Seminatrium (zur Behandlung von Epilepsie, bipolaren Störungen [manisch-depressive Erkrankung], Migräne oder Schizophrenie) oder Arzneimitteln zur Blutverdünnung wie z. B. Warfarin behandelt werden.

Ihr Arzt wird dann entscheiden, ob ZIENAM in Kombination mit diesen Arzneimitteln angewendet werden darf.

► Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder schwanger werden möchten, müssen Sie Ihren Arzt auf jeden Fall vor der Anwendung von ZIENAM darüber in Kenntnis setzen. Es liegen keine Daten zu ZIENAM bei Schwangeren vor. Während der Schwangerschaft sollte ZIENAM nur gegeben werden, wenn der behandelnde Arzt der Ansicht ist, dass der zu erwartende Nutzen das mögliche Risiko für das ungeborene Kind rechtfertigt.

Es ist wichtig, dass Sie Ihren Arzt vor der Anwendung von ZIENAM informieren, ob Sie stillen oder stillen möchten. Geringe Mengen dieses Arzneimittels können in die Muttermilch übergehen und könnten Ihr Kind beeinträchtigen. Daher sollte Ihr Arzt entscheiden, ob Sie ZIENAM in der Stillzeit erhalten können.

Lassen Sie sich vor der Anwendung/Einnahme von Arzneimitteln von Ihrem Arzt oder Apotheker beraten.

► **Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen**

Mit diesem Arzneimittel stehen einige Nebenwirkungen in Zusammenhang (z. B. verschiedene Sinnestäuschungen, Schwindel, Schläfrigkeit und Drehschwindel), welche die Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen bei manchen Patienten beeinträchtigen könnten (siehe Abschnitt 4).

► **ZIENAM enthält Natrium**

Dieses Arzneimittel enthält 37,6 mg (1,6 mmol) Natrium (Hauptbestandteil von Kochsalz/Speisesalz) pro Durchstechflasche. Dies entspricht 1,9 % der für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung.

3. Wie ist ZIENAM anzuwenden?

ZIENAM wird von einem Arzt oder medizinischem Fachpersonal zubereitet und gegeben. Ihr Arzt legt die für Sie benötigte Dosis von ZIENAM fest.

► **Anwendung bei Erwachsenen und Jugendlichen**

Die empfohlene Dosierung für Erwachsene und Jugendliche beträgt zwischen 500 mg/500 mg alle 6 Stunden und 1 000 mg/1 000 mg alle 6 oder 8 Stunden. Wenn Sie eine Nierenerkrankung haben, kann der Arzt Ihre Dosis verringern.

► **Anwendung bei Kindern**

Die empfohlene Dosis für Kinder im Alter von mindestens 1 Jahr liegt bei 15 mg/15 mg oder 25 mg/25 mg pro kg Körpergewicht alle 6 Stunden. Die Anwendung von ZIENAM wird für Kinder unter 1 Jahr oder für Kinder mit Nierenerkrankungen nicht empfohlen.

► **Art der Anwendung**

ZIENAM wird in einer Dosis von ≤ 500 mg/500 mg über 20 – 30 Minuten oder in einer Dosis von > 500 mg/500 mg über 40 – 60 Minuten in eine Vene *(intravenös)* gegeben. Wenn Ihnen übel wird, kann die Infusionsgeschwindigkeit gesenkt werden.

► **Wenn Sie eine größere Menge ZIENAM erhalten haben, als Sie sollten**

Krampfanfälle, Verwirrung, Zittern, Übelkeit, Erbrechen, niedriger Blutdruck und verlangsamter Herzschlag können Anzeichen einer Überdosierung sein. Wenn Sie vermuten, dass Sie möglicherweise zu viel ZIENAM erhalten haben, sollten Sie sich unverzüglich mit Ihrem Arzt oder einer medizinischen Fachkraft in Verbindung setzen.

► **Wenn die Anwendung von ZIENAM vergessen wurde**

Wenn Sie sich Sorgen darüber machen, dass die Anwendung von ZIENAM eventuell versäumt wurde, sollten Sie sich unverzüglich mit Ihrem Arzt oder einer medizinischen Fachkraft in Verbindung setzen.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

- Sehr häufig (bei mehr als 1 von 10 behandelten Patienten)
- Häufig (bei 1 bis 10 von 100 behandelten Patienten)
- Gelegentlich (bei 1 bis 10 von 1 000 behandelten Patienten)
- Selten (bei 1 bis 10 von 10 000 behandelten Patienten)
- Sehr selten (bei weniger als 1 von 10 000 behandelten Patienten)
- Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Folgende Nebenwirkungen treten selten auf, wenn sie jedoch während oder nach einer Behandlung mit ZIENAM auftreten, muss die Behandlung abgebrochen werden und Sie müssen Ihren Arzt unverzüglich informieren.

- Allergische Reaktionen, u. a. Hautausschlag, Schwellungen von Gesicht, Lippen, Zunge und/oder in der Kehle (zusammen mit Atem- und Schluckbeschwerden) und/oder niedrigem Blutdruck
- Abschälen der Haut (toxische epidermale Nekrolyse)
- Schwerwiegende Hautreaktionen (Stevens-Johnson-Syndrom und Erythema multiforme)
- Schwerer Hautausschlag mit Haut- und Haarverlust (exfoliative Dermatitis)

Andere mögliche Nebenwirkungen:

Häufig

- Übelkeit, Erbrechen, Durchfall. Übelkeit und Erbrechen treten bei Patienten mit einer niedrigen Anzahl an weißen Blutkörperchen offenbar häufiger auf.
- Schwellungen und Rötungen entlang einer Vene, die besonders berührungsempfindlich ist
- Ausschlag
- In Blutuntersuchungen nachgewiesene abnorme Leberwerte
- Anstieg bestimmter weißer Blutkörperchen

Gelegentlich

- Lokale Hautrötungen
- Lokale Schmerzen und Verhärtung an der Einstichstelle
- Hautjucken
- Nesselsucht
- Fieber
- Abweichungen im Blutbild, die sich auf Zellen im Blut auswirken und in der Regel in Blutuntersuchungen nachgewiesen werden (mögliche Beschwerden: Müdigkeit, blasse Haut und verlängerte Hautblutung nach einer Verletzung)
- Abnorme Nieren- und Leberwerte sowie abnorme Blutwerte in Blutuntersuchungen
- Zittern und unkontrollierte Muskelzuckungen
- Krampfanfälle
- Psychische Störungen (z. B. Stimmungsschwankungen und Beeinträchtigung des Urteilsvermögens)
- Sinnestäuschungen (Halluzinationen)
- Verwirrtheit
- Schwindel, Schläfrigkeit
- Niedriger Blutdruck

Selten
- Pilzinfektion (Candidiasis)
- Verfärbungen der Zähne und/oder Zunge
- Entzündungen des Dickdarms mit schwerem Durchfall
- Veränderte Geschmackswahrnehmung
- Störungen der Leberfunktion
- Entzündung der Leber
- Störungen der Nierenfunktion
- Veränderungen der Urinmenge und/oder Urinfarbe
- Erkrankung des Gehirns, Kribbeln, stellenweises Zittern (lokalisierter Tremor)
- Hörverlust

Sehr selten
- Schweres Leberversagen aufgrund einer Entzündung (fulminante Hepatitis)
- Magen-Darm-Entzündung (Gastroenteritis)
- Darmentzündung mit blutigem Durchfall (hämorrhagische Colitis)
- Rote geschwollene Zunge, vergrößerte Erhebungen auf der Zunge mit haarigem Aussehen der Zunge („Haarzunge“), Sodbrennen, Halsschmerzen, erhöhte Speichelproduktion
- Bauchschmerzen
- Schwindelgefühl (Vertigo), Kopfschmerzen
- Ohrgeräusche (Tinnitus)
- Schmerzen in mehreren Gelenken, Schwächegefühl
- Herzrhythmusstörungen, starker oder schneller Herzschlag
- Beschwerden im Brustkorb, Atembeschwerden, ungewöhnlich schnelle und flache Atmung, Schmerzen in der Brustwirbelsäule
- Hitzewallung (Flush), bläuliche Verfärbung des Gesichts und der Lippen, Veränderungen der Hautstruktur, übermäßiges Schwitzen
- Juckreiz im Schambereich bei Frauen
- Veränderungen in der Anzahl der Blutkörperchen
- Verschlechterung einer seltenen Erkrankung, die mit Muskelschwäche einhergeht (Myasthenia gravis)

Nicht bekannt
- Störungen im Bewegungsablauf (Dyskinesie)
- Rastlosigkeit/Unruhe/Erregtheit (Agitiertheit)

► Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: http://www.bfarm.de, anzeigen.

Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist ZIENAM aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Behältnis angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Nicht über 25 °C lagern.

Nach Auflösung des Pulvers: Verdünnte Lösungen sollten sofort verwendet werden. Die Zeit zwischen Beginn der Auflösung des Pulvers und dem Ende der Gabe in die Vene sollte 2 Stunden nicht überschreiten.

Hergestellte Lösungen nicht einfrieren.

Entsorgen Sie Arzneimittel niemals über das Abwasser (z. B. nicht über die Toilette oder das Waschbecken) oder Haushaltsabfall. Fragen Sie in Ihrer Apotheke, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei. Weitere Informationen finden Sie unter www.bfarm.de/arzneimittelentsorgung.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

► Was ZIENAM enthält

- Die Wirkstoffe sind Imipenem und Cilastatin. Jede Durchstechflasche enthält Imipenem 1 H2O entsprechend 500 mg Imipenem und Cilastatin-Natrium entsprechend 500 mg Cilastatin.
- Der sonstige Bestandteil ist Natriumhydrogencarbonat.

► Wie ZIENAM aussieht und Inhalt der Packung

ZIENAM ist ein weißes bis hellgelbes Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung in einer Durchstechflasche aus Glas. Packungen mit 1, 10 und 25 Durchstechflaschen. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

► Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

Pharmazeutischer Unternehmer:
MSD Sharp & Dohme GmbH
Levelingstr. 4a
81673 München
Tel.: 0800/673 673 673
Fax: 0800/673 673 329
E-Mail: e-mail@msd.de

Hersteller:
FAREVA Mirabel
Route de Marsat - Riom
63963 Clermont-Ferrand Cedex 9
Frankreich

Dieses Arzneimittel ist in den Mitgliedsstaaten des Europäischen Wirtschaftsraumes (EWR) und im Vereinigten Königreich (Nordirland) unter den folgenden Bezeichnungen zugelassen:

Österreich: Zienam
Bulgarien: Tienam
Zypern: Tienam
Frankreich: TIENAM
Deutschland: ZIENAM
Ungarn: Tienam
Niederlande: TIENAM
Norwegen: Tienam
Portugal: Tienam IV
Schweden: Tienam
Vereinigtes Königreich (Nordirland): Primaxin IV

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im.

Die folgenden Informationen sind nur für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Durchstechflaschen sind nur zur einmaligen Anwendung vorgesehen.

Auflösung des Pulvers

Der Inhalt jeder Durchstechflasche muss in 100 ml einer geeigneten Infusionslösung überführt werden (siehe **„Inkompatibilitäten“** und **„Nach Auflösung“**):
Physiologische Natriumchloridlösung (0,9 %). In Ausnahmefällen, wenn physiologische Natriumchloridlösung (0,9 %) aus medizinischen Gründen nicht angewendet werden kann, kann stattdessen eine 5%ige 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 weiteren 10 ml der Infusionslösung wiederholen, um eine komplette Überführung in die Infusionslösung zu gewährleisten. Die Lösung schütteln, bis sie klar ist.

Die Konzentration der so hergestellten Lösung beträgt sowohl für Imipenem als auch für Cilastatin ca. 5 mg/ml.

Farbveränderungen von farblos zu gelb beeinträchtigen nicht die Wirksamkeit des Arzneimittels.

Inkompatibilitäten

Dieses Arzneimittel ist chemisch mit Laktat nicht kompatibel und sollte deshalb nicht mit laktathaltigen Lösungsmitteln versetzt werden. Es kann jedoch in ein Infusionssystem gegeben werden, durch das Laktat infundiert wird.

Dieses Arzneimittel darf, außer mit den unter **„Auflösung des Pulvers“** aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Nach Auflösung

Verdünnte Lösungen sollten sofort verwendet werden. Die Zeit zwischen Beginn der Auflösung des Pulvers und dem Ende der intravenösen Infusion sollte 2 Stunden nicht überschreiten.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.