

## **Anhang III**

### ***Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Etikettierung und Packungsbeilage***

Hinweis: Diese Version der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Etikettierung und Packungsbeilage ist zum Zeitpunkt der Entscheidung der Kommission gültig.

Nach der Entscheidung der Kommission werden die nationalen Zulassungsbehörden in Abstimmung mit dem Referenzmitgliedstaat die Produktinformation bei Bedarf aktualisieren. Daher entspricht diese Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Etikettierung und Packungsbeilage möglicherweise nicht dem derzeit gültigen Text.

## **FACHINFORMATION**

## **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

TIENAM und verbundene Namen (siehe Anhang I) 500 mg/500 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

[Siehe Anhang I – Muss im jeweiligen Land eingefügt werden.]

## **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Jede Durchstechflasche enthält Imipenem 1 H<sub>2</sub>O entsprechend 500 mg Imipenem und Cilastatin-Natrium entsprechend 500 mg Cilastatin.

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

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe 6.1.

## **3. DARREICHUNGSFORM**

Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

Weißes bis hellgelbes Pulver

## **4. KLINISCHE ANGABEN**

### **4.1 Anwendungsgebiete**

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

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

TIENAM 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, Art und Dauer der Anwendung**

#### Dosierung

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

Die Tagesdosis von TIENAM sollte sich nach der Art und dem Schweregrad der Infektion, dem/den bestimmten Erreger(n), der Nierenfunktion und dem Körpergewicht des Patienten richten (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

### Erwachsene und Jugendliche

Für Patienten mit normaler Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance von  $> 70 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) werden folgende Dosierungen empfohlen:

500 mg/500 mg alle 6 Stunden ODER  
1.000 mg/1.000 mg alle 8 Stunden ODER alle 6 Stunden

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

Eine Dosisreduktion ist in folgenden Fällen erforderlich:

- Kreatinin-Clearance von  $\leq 70 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  (siehe Tabelle 1) oder
- Körpergewicht  $< 70 \text{ kg}$ . Die Dosis für Patienten mit einem Körpergewicht  $< 70 \text{ kg}$  wird mit folgender Formel errechnet:

$$\frac{\text{Tatsächliches Körpergewicht (kg)} \times \text{Standarddosis}}{70 \text{ (kg)}}$$

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

### Eingeschränkte Nierenfunktion

Ermittlung der reduzierten Dosis für Erwachsene mit eingeschränkter Nierenfunktion:

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

Tabelle 1

Reduzierte Dosis bei Erwachsenen mit eingeschränkter Nierenfunktion und einem Körpergewicht von  $\geq 70 \text{ kg}$ \*

Tägliche Gesamtdosis für Patienten mit normaler Nierenfunktion (mg/Tag)	Kreatinin-Clearance (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )		
	41–70	21–40	6–20
	Dosis in mg (Dosierungsintervall in Std.)		
2.000/2.000	500/500 (8)	250/250 (6)	250/250 (12)
3.000/3.000	500/500 (6)	500/500 (8)	500/500 (12)**
4.000/4.000	750/750 (8)	500/500 (6)	500/500 (12)**

\* Eine entsprechende proportionale Reduktion der anzuwendenden Dosis ist für Patienten mit einem Körpergewicht von  $< 70 \text{ kg}$  vorzunehmen. Die entsprechende Dosis für Patienten mit einem Körpergewicht  $< 70 \text{ kg}$  wird errechnet, indem man das tatsächliche Körpergewicht des Patienten (in kg) durch 70 kg teilt und mit der in Tabelle 1 für die Indikation entsprechend empfohlenen Dosis multipliziert.

\*\* Wenn Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von 6 bis 20 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> eine Dosis von 500 mg/500 mg erhalten, kann das Risiko für Krampfanfälle erhöht sein.

### Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von $\leq 5 \text{ ml/min/1,73 m}^2$

Diese Patienten sollten TIENAM nur erhalten, wenn innerhalb von 48 Stunden eine Hämodialyse durchgeführt wird.

### Hämodialyse-Patienten

Bei dialysepflichtigen Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von  $\leq 5$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> gelten die gleichen Dosierungsempfehlungen wie für Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von 6–20 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (siehe Tabelle 1).

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

### Eingeschränkte 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 $\geq 1$ Jahr

Bei pädiatrischen Patienten ab 1 Jahr liegt die empfohlene Dosis bei 15/15 oder 25/25 mg/kg alle 6 Stunden.

Bei Verdacht auf oder Nachweis von Infektionen durch weniger empfindliche Erreger (wie z. B. *Pseudomonas aeruginosa*) oder bei sehr schweren Infektionen (z. B. bei Patienten mit Neutropenie und Fieber) sollten 25/25 mg/kg alle 6 Stunden angewendet werden.

### Kinder $< 1$ Jahr

Die klinischen Daten sind nicht ausreichend, um eine Dosis für Kinder unter 1 Jahr empfehlen zu können (siehe Abschnitt 4.4).

### Kinder mit eingeschränkter Nierenfunktion

Die klinischen Daten sind nicht ausreichend, um eine Dosis für pädiatrische Patienten mit einer eingeschränkten Nierenfunktion (Serum-Kreatinin  $> 2$  mg/dl) empfehlen zu können (siehe Abschnitt 4.4).

### Art und Dauer der Anwendung

Vor der Anwendung muss TIENAM aufgelöst und verdünnt werden (siehe Abschnitte 6.2, 6.3 und 6.6). Bei Gabe von Dosen  $\leq 500$  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 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 carbapenemresistenter Erreger zu berücksichtigen sind.

##### Überempfindlichkeit

In Zusammenhang mit den meisten Beta-Laktam-Antibiotika wurde über schwere Überempfindlichkeitsreaktionen (Anaphylaxie), gelegentlich auch mit Todesfolge berichtet. Diese Reaktionen können insbesondere bei Personen mit einer bekannten Überempfindlichkeit gegen zahlreiche Allergene auftreten. Vor Beginn der Behandlung mit TIENAM sollte sorgfältig geklärt werden, ob früher bereits Überempfindlichkeitsreaktionen gegen Penicilline, Cephalosporine, andere Beta-Laktam-Antibiotika oder andere Allergene aufgetreten sind (siehe Abschnitt 4.3). Bei Auftreten einer allergischen Reaktion auf TIENAM 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. Darüberhinaus ist aufgrund der begrenzten Empfindlichkeit spezifischer Erreger gegenüber Imipenem/Cilastatin wie z. B. bei bakteriellen Haut- und Weichteilinfektionen besondere Vorsicht angezeigt. Imipenem/Cilastatin ist nicht für die Therapie solcher Infektionen geeignet, es sei denn, deren Erreger sind bereits nachgewiesen und bekanntermaßen empfindlich bzw. man kann mit hoher Wahrscheinlichkeit damit rechnen, dass der/die Erreger sich für die Behandlung eignen. Die gleichzeitige Anwendung eines geeigneten Antibiotikums gegen MRSA (methicillinresistente *Staphylococcus aureus*) kann angezeigt sein, wenn MRSA Infektionen vermutlich oder sicher innerhalb der zugelassenen Indikationen beteiligt sind. Die gleichzeitige Anwendung eines Aminoglykosids kann angezeigt sein, wenn *Pseudomonas aeruginosa*-Infektionen vermutlich oder sicher innerhalb der zugelassenen Indikationen beteiligt sind (siehe Abschnitt 4.1)

##### Wechselwirkung mit Valproinsäure

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

##### Clostridium difficile

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

Imipenem/Cilastatin abzusetzen und eine spezifische *Clostridium difficile*-Therapie einzuleiten. Arzneimittel zur Hemmung der Peristaltik sollten nicht angewendet werden.

#### Meningitis

TIENAM wird nicht zur Therapie einer Meningitis empfohlen.

#### Zentral-Nervensystem (ZNS)

Über zentralnervöse Nebenwirkungen wie Myoklonus, Verwirrheitszustände oder Krampfanfälle wurde berichtet, insbesondere wenn die auf Nierenfunktion und Körpergewicht basierende empfohlene Dosierung überschritten wurde. Über diese Nebenwirkungen wurde überwiegend bei Patienten mit Erkrankung des ZNS (z. B. bei Hirnverletzungen oder Anfallsanamnese) und/oder eingeschränkter Nierenfunktion, bei denen eine Akkumulation der gegebenen Substanzen möglich ist, beobachtet. Es wird, besonders bei diesen Patienten, auf eine strenge Einhaltung der empfohlenen Dosierungen hingewiesen (siehe Abschnitt 4.2). Bei Patienten mit bekannten Anfallsleiden sollte die antikonvulsive Therapie fortgesetzt werden.

Neurologischen Symptomen oder Krämpfen bei Kindern sollte besondere Aufmerksamkeit geschenkt werden, wenn Risikofaktoren für Krampfanfälle bekannt sind oder begleitend Arzneimittel angewendet werden, welche die Schwelle für Krampfanfälle senken.

Treten fokaler Tremor, Myoklonus oder Krampfanfälle auf, sollten die Patienten einer neurologischen Beurteilung unterzogen werden und eine antikonvulsive Therapie sollte eingeleitet bzw. fortgesetzt werden. Bestehen die ZNS-Symptome weiter, sollte eine Dosisreduktion erfolgen oder TIENAM abgesetzt werden.

Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von  $\leq 5$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> sollten TIENAM nur erhalten, wenn innerhalb von 48 Stunden eine Hämodialyse durchgeführt wird. TIENAM 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 TIENAM bei Kindern unter 1 Jahr oder bei pädiatrischen Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (Serum-Kreatininspiegel  $>2$  mg/dl) empfehlen zu können. Beachten Sie bitte auch die obenstehenden Hinweise unter Zentral-Nervensystem (ZNS).

TIENAM 500 mg/500 mg enthält 37,6 mg Natrium (1,6 mEq [mmol]). Dies ist bei Patienten unter Natrium-kontrollierter Diät zu berücksichtigen.

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

Generalisierte Krampfanfälle wurden bei Patienten beobachtet, die Ganciclovir und TIENAM erhielten. Diese Arzneimittel sollten deshalb nur dann zusammen verabreicht werden, wenn der potenzielle Nutzen die damit verbundenen Risiken übersteigt.

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

#### Orale Antikoagulanzen

Die gemeinsame Anwendung mit Antibiotika kann die gerinnungshemmende Wirkung von Warfarin verstärken. Es wurde vielfach über die Verstärkung der gerinnungshemmenden Wirkung oraler

Antikoagulanzen einschließlich Warfarin bei Patienten unter gleichzeitiger Antibiotikatherapie berichtet. Das Risiko kann in Abhängigkeit von der zugrundeliegenden Infektion, dem Alter und dem Allgemeinzustand des Patienten variieren, so dass der Beitrag des Antibiotikums zur Erhöhung der INR (International Normalized Ratio) schwer zu bestimmen ist. Es wird empfohlen, die INR während und im Anschluss an eine gemeinsame Anwendung eines Antibiotikums mit einem oralen Antikoagulans engmaschig zu überwachen.

Die gemeinsame Anwendung von TIENAM 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 TIENAM mit Probenecid. Die gemeinsame Gabe von TIENAM und Probenecid führte zu einer Verdoppelung der Plasmaspiegel und der Plasmahalbwertszeit von Cilastatin, hatte aber keine Wirkung auf die Wiederfindungsrate im Urin.

#### **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 TIENAM 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 TIENAM unverzichtbar sein, ist der Nutzen des Stillens für das Kind gegen ein potenzielles Risiko für das gestillte Kind abzuwägen.

##### Fertilität:

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

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

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

#### **4.8 Nebenwirkungen**

In klinischen Studien mit 1.723 Patienten unter intravenöser Imipenem/Cilastatin-Therapie waren die am häufigsten berichteten systemischen unerwünschten klinischen Ereignissen, die zumindest möglicherweise in Zusammenhang mit der Therapie standen, Übelkeit (2,0 %), Durchfall (1,8 %), Erbrechen (1,5 %), Hautausschlag (0,9 %), Fieber (0,5 %), Hypotonie (0,4 %), Krampfanfälle (0,4 %) (siehe Abschnitt 4.4), Schwindel (0,3 %), Juckreiz (0,3 %), Urtikaria (0,2 %) und Schläfrigkeit (0,2 %). Entsprechend waren die am häufigsten berichteten unerwünschten lokalen Reaktionen Phlebitis/Thrombophlebitis (3,1 %), Schmerzen an der Einstichstelle (0,7 %), Rötung an der Einstichstelle (0,4 %) und Verhärtung der Vene (0,2 %). Erhöhungen der Serum-Transaminasen und der alkalischen Phosphatase wurden ebenfalls häufig berichtet.



Folgende Nebenwirkungen wurden in klinischen Studien oder nach Markteinführung berichtet.

Die Nebenwirkungen sind nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgeführt: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), sehr selten ( $< 1/10.000$ ) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Die Nebenwirkungen innerhalb einer Häufigkeitsgruppe sind in absteigender Reihenfolge nach Schweregrad geordnet.

<b>Systemorganklasse</b>	<b>Häufigkeit</b>	<b>Nebenwirkung</b>
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Selten	pseudomembranöse Colitis, Candidiasis
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr selten	Gastroenteritis
	Häufig	Eosinophilie
	Gelegentlich	Panzytopenie, Neutropenie, Leukopenie, Thrombozytopenie, Thrombozytose
Erkrankungen des Immunsystems	Selten	Agranulozytose
	Sehr selten	hämolytische Anämie, Knochenmarksdepression
Psychiatrische Erkrankungen	Selten	anaphylaktische Reaktionen
Erkrankungen des Nervensystems	Gelegentlich	psychische Störungen einschl. Halluzinationen und Verwirrheitszustände
	Gelegentlich	Krampfanfälle, Myoklonus, Schwindel, Schläfrigkeit
	Selten	Enzephalopathie, Parästhesie, fokaler Tremor, Veränderungen der Geschmackswahrnehmung
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Sehr selten	Verschlechterung einer Myasthenia gravis, Kopfschmerzen
	Selten	Hörverlust
Herzerkrankungen	Sehr selten	Vertigo, Tinnitus
	Sehr selten	Zyanose, Tachykardie, Palpitationen
Gefäßerkrankungen	Häufig	Thrombophlebitis
	Gelegentlich	Hypotonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Sehr selten	Flush
	Sehr selten	Dyspnö, Hyperventilation, Schmerzen im Rachenraum
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Durchfall, Erbrechen, Übelkeit
	Häufig	Arzneimittelbezogene Übelkeit und/oder Erbrechen scheinen unter der Therapie mit TIENAM bei granulozytopenischen Patienten häufiger aufzutreten als bei nicht-granulozytopenischen Patienten.
	Selten	Verfärbungen der Zähne und/oder Zunge
Leber- und Gallenerkrankungen	Sehr selten	hämorrhagische Colitis, Bauchschmerzen, Sodbrennen, Glossitis, Hypertrophie der Zungenpapillen, erhöhte Speichelbildung
	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
Skelettmuskulatur- und Bindegewebskrankungen	Sehr selten	Hyperhidrose, Veränderungen der Hautstruktur
	Sehr selten	Polyarthralgie, Schmerzen in der Brustwirbelsäule

<b>Systemorganklasse</b>	<b>Häufigkeit</b>	<b>Nebenwirkung</b>
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Selten	akutes Nierenversagen, Oligurie/Anurie, Polyurie, Urinverfärbung (harmlos, sollte nicht mit einer Hämaturie verwechselt werden) Die Rolle von TIENAM 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, Schmerzen und Verhärtungen an der Einstichstelle, Rötung an der Einstichstelle
Laborergebnisse	Sehr selten	Schmerzen im Brustraum, Asthenie/Schwächegefühl
	Häufig	Erhöhung der Serumtransaminasen, Erhöhung der alkalischen Phosphatase im Serum
	Gelegentlich	Positiver direkter Coombs-Test, verlängerte Prothrombinzeit, erniedrigtes Hämoglobin, Anstieg des Bilirubinspiegels im Serum, Anstieg des Serumkreatininspiegels, Erhöhung des Blut-Harnstoff-Stickstoffs (BUN)

*Kinder und Jugendliche (ab 3 Monaten):*

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

#### 4.9 Überdosierung

Die Symptome, die bei einer Überdosierung auftreten können, entsprechen dem Nebenwirkungsprofil; dazu können Krampfanfälle, Verwirrtheitszustände, Tremor, Übelkeit, Erbrechen, Hypotonie und Bradykardie zählen. Es gibt keine spezifischen Informationen zur Behandlung einer Überdosierung mit TIENAM. 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

Wirkungsweise

TIENAM besteht aus zwei wirksamen Bestandteilen: Imipenem und Cilastatin-Natrium in einem Gewichtsverhältnis von 1:1.

Imipenem, auch bekannt als N-Formimidoyl-Thienamycin, ist ein halbsynthetisches Derivat der Ausgangsverbindung Thienamycin, die vom Fadenbakterium *Streptomyces cattleya* produziert wird.

Der bakterizide Wirkungsmechanismus von Imipenem beruht auf einer Hemmung der bakteriellen Zellwandsynthese durch eine Bindung an Penicillin-Bindeproteine (PBPs) bei Gram-positiven und Gram-negativen Bakterien.

Cilastatin-Natrium ist ein kompetitiver, reversibler und spezifischer Hemmer der renalen Dehydropeptidase-I, die Imipenem metabolisiert und inaktiviert. Es besitzt keine antibakterielle Aktivität und hat keine Auswirkung auf die antibakterielle Aktivität von Imipenem.

#### Beziehung zwischen Pharmakokinetik und Pharmakodynamik

Ähnlich wie bei anderen Beta-Laktam-Antibiotika wurde nachgewiesen, dass die Zeitdauer, während der die Imipenem-Konzentrationen die MHK ( $T > \text{MHK}$ , minimale Hemmkonzentration) übersteigt, am besten mit der Wirksamkeit korreliert.

#### Resistenzmechanismen

Eine Resistenz gegenüber Imipenem kann auf folgenden Mechanismen beruhen:

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

#### Grenzwerte

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

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

<sup>1</sup> *Proteus*- und *Morganella*-Spezies werden als schwache Angriffsziele für Imipenem angesehen.

<sup>2</sup> Die Grenzwerte für *Pseudomonas* beziehen sich auf eine Hochdosistherapie mit häufiger Gabe (1 g alle 6 Stunden).

<sup>3</sup> Die Empfindlichkeit von Staphylokokken gegenüber Carbapenemen wird von derjenigen gegenüber Cefoxitin abgeleitet.

<sup>4</sup> Stämme mit MHK-Werten über dem Grenzwert für sensibel sind selten oder noch nicht berichtet. Die Identifizierung und die antimikrobiellen Sensibilitätstests solcher Isolate müssen wiederholt und die Isolate bei Bestätigung an ein Referenzlabor gesandt werden. Solange nicht Belege für ein klinisches Ansprechen von Isolaten mit MHK über dem derzeitigen Grenzwert vorliegen, sollten diese als resistent eingestuft werden.

- Gram-negative Anaerobier: S ≤ 2 mg/l, R > 8 mg/l
- Nicht speziesspezifische Grenzwerte<sup>5</sup>: S ≤ 2 mg/l, R > 8 mg/l

### 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.

<b>Üblicherweise empfindliche Spezies:</b>
<b>Gram-positive Aerobier:</b>
<i>Enterococcus faecalis</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (methicillinsensibel)*
Koagulase negative <i>Staphylococcus</i> Spezies (methicillinsensibel)*
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Streptococcus pyogenes</i>
<i>Streptococcus viridans</i> Gruppe
<b>Gram-negative Aerobier:</b>
<i>Citrobacter freundii</i>
<i>Enterobacter aerogenes</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>
<i>Escherichia coli</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Klebsiella oxytoca</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Serratia marcescens</i>
<b>Gram-positive Anaerobier:</b>
<i>Clostridium perfringens</i> **
<i>Peptostreptococcus spp.</i> **
<b>Gram-negative Anaerobier:</b>
<i>Bacteroides fragilis</i>
<i>Bacteroides fragilis</i> Gruppe
<i>Fusobacterium spp.</i>
<i>Porphyromonas asaccharolytica</i>
<i>Prevotella spp.</i>
<i>Veillonella spp.</i>
<b>Spezies, bei denen eine erworbene Resistenz ein Problem darstellen könnte:</b>
<b>Gram-negative Aerobier:</b>
<i>Acinetobacter baumannii</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>

<sup>5</sup> 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.

<b>Von Natur aus resistente Erreger:</b>
<b>Gram-positive Aerobier:</b>
<i>Enterococcus faecium</i>
<b>Gram-negative Aerobier:</b>
Einige Stämme von <i>Burkholderia cepacia</i> (früher <i>Pseudomonas cepacia</i> )
<i>Legionella spp.</i>
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> (früher <i>Xanthomonas maltophilia</i> , früher <i>Pseudomonas maltophilia</i> )
<b>Andere:</b>
<i>Chlamydia spp.</i>
<i>Chlamydophila spp.</i>
<i>Mycoplasma spp.</i>
<i>Ureoplasma urealyticum</i>

\* Alle methicillinresistenten Staphylokokken sind gegenüber Imipenem resistent.

\*\* Es gilt der speziesunabhängige Grenzwert von EUCAST.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Imipenem

#### *Plasmakonzentration*

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

#### *Verteilung*

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

#### *Biotransformation und Elimination*

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.

Die Plasmahalbwertszeit von Imipenem beträgt eine Stunde. Ungefähr 70 % des verabreichten Antibiotikums wurden innerhalb von 10 Stunden unverändert im Urin wieder gefunden, eine weitere Urinausscheidung von Imipenem war nicht feststellbar. Die Konzentration von Imipenem im Urin überstieg 10 µg/ml bis zu 8 Stunden nach einer 500 mg/500-mg-Dosis TIENAM. Der Rest der verabreichten Dosis wurde im Urin in Form antibakteriell inaktiver Metaboliten aufgefunden, die fäkale Elimination von Imipenem ist zu vernachlässigen.

Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion, denen TIENAM in Intervallen von 6 Stunden gegeben wurde, war weder im Plasma noch im Urin eine Kumulation von Imipenem festzustellen.

## Cilastatin

### *Plasmakonzentration*

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

### *Verteilung*

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

### *Biotransformation und Elimination*

Die Plasmahalbwertszeit von Cilastatin beträgt ca. 1 Stunde. Etwa 70–80 % des verabreichten Cilastatins wurde innerhalb von 10 Stunden nach Gabe von TIENAM 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.

## Niereninsuffizienz

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

## Leberinsuffizienz

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

## Kinder und Jugendliche

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

## Ältere Patienten

Bei gesunden älteren Probanden (65 bis 75 Jahre alt mit normaler, dem Alter entsprechender Nierenfunktion) entsprach die Pharmakokinetik einer Einzeldosis TIENAM 500 mg/500 mg, die über 20 Minuten intravenös verabreicht wurde, der erwarteten Pharmakokinetik bei Erwachsenen mit leicht eingeschränkter Nierenfunktion, für die eine Anpassung der Dosis als nicht erforderlich erachtet wird. Die

mittlere Plasmahalbwertszeit von Imipenem und Cilastatin betrug  $91 \pm 7,0$  Minuten bzw.  $69 \pm 15$  Minuten. Die Verabreichung mehrerer Dosen hat keine Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Imipenem oder Cilastatin, und es wurde keine Kumulation von Imipenem/Cilastatin beobachtet (siehe Abschnitt 4.2).

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

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

Tierstudien ergaben, dass die Toxizität von Imipenem als Einzelsubstanz auf die Niere beschränkt ist. Die gleichzeitige Anwendung von Cilastatin mit Imipenem in einem Verhältnis von 1:1 verhinderte den nephrotoxischen Effekt von Imipenem bei Kaninchen und Affen. Die vorhandenen Daten deuten darauf hin, dass Cilastatin die nephrotoxische Wirkung verhindert, indem es die Aufnahme von Imipenem in die Tubuluszellen hemmt.

In einer Studie zur Teratogenität an trächtigen Meerkatzen (*Cynomolgus*) mit Imipenem/Cilastatin in einer Dosierung von 40/40 mg/kg/Tag (intravenöse Bolusinjektion) zeigten sich bei den Muttertieren toxische Effekte wie Erbrechen, Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust, Diarrhö, Aborte und einige Todesfälle. Wurde Imipenem/Cilastatin (ca. 100/100 mg/kg/Tag oder entsprechend etwa dem 3-fachen der normalerweise beim Menschen empfohlenen i.v.-Tagesdosis) trächtigen Meerkatzen (*Cynomolgus*) in einer beim Menschen vergleichbaren i.v.-Infusionsrate gegeben, gab es geringe Unverträglichkeiten bei den Muttertieren (gelegentliches Erbrechen). Es gab keine Todesfälle, keinen Nachweis einer Teratogenität, jedoch eine im Vergleich zur Kontrollgruppe erhöhte Abortrate (siehe Abschnitt 4.6).

Zur Bewertung des karzinogenen Potenzials von Imipenem/Cilastatin wurden keine Langzeitstudien an Tieren durchgeführt.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Natriumhydrogencarbonat

### **6.2 Inkompatibilitäten**

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

Dieses Arzneimittel darf nur mit den in Abschnitt 6.6 aufgeführten Arzneimitteln gemischt werden.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

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.

Informationen zur Aufbewahrung des rekonstituierten 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 und 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 10 ml Infusionslösung wiederholen, um eine komplette Überführung des Inhalts der Durchstechflasche in die Infusionslösung zu gewährleisten. Die Lösung schütteln, bis sie klar ist.

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

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

Nicht verwendete Arzneimittel und Abfallmaterialien sind gemäß nationaler Richtlinien zu entsorgen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

[Siehe Anhang I – Muss im jeweiligen Land eingefügt werden.]

**8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

[Muss im jeweiligen Land eingefügt werden.]

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

[Muss im jeweiligen Land eingefügt werden.]

**10. STAND DER INFORMATION**

[Muss im jeweiligen Land eingefügt werden.]

## **ETIKETTIERUNG**

## **ERFORDERLICHE ANGABEN AUF DER VERPACKUNG**

### **UMKARTON**

#### **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

TIENAM und verbundene Namen (siehe Anhang I) 500 mg/500 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung  
[Siehe Anhang I – im jeweiligen Land auszufüllen]  
Imipenem/Cilastatin

#### **2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Durchstechflasche enthält: Imipenem 1 H<sub>2</sub>O entsprechend 500 mg Imipenem und Cilastatin-Natrium entsprechend 500 mg Cilastatin.

#### **3. HILFSSTOFFE**

Natriumhydrogenkarbonat (E500)

#### **4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung  
1 Durchstechflasche  
10 Durchstechflaschen  
25 Durchstechflaschen

#### **5. ART UND DAUER DER ANWENDUNG UND APPLIKATIONSFORM**

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

#### **6. BESONDERER WARNHINWEIS IN BEZUG AUF DIE LAGERUNG DES ARZNEIMITTELS AUSSERHALB DER REICH- UND SICHTWEITE VON KINDERN**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### **7. WEITERE BESONDERE HINWEISE**

#### **8. VERFALLSDATUM**

Verwendbar bis:

**9. BESONDERE HINWEISE ZUR AUFBEWAHRUNG**

Nicht über 25°C lagern.

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

**11. NAME UND ADRESSE DES ZULASSUNGSINHABERS**

[Muss im jeweiligen Land eingefügt werden.]

{Name und Adresse}

<{Telefonnummer}>

<{Fax}>

<{E-Mail-Adresse}>

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

[Muss im jeweiligen Land eingefügt werden.]

**13. CHARGENNUMMER**

Ch.-B.:

**14. ALLGEMEINE KLASSIFIZIERUNG FÜR LIEFERUNG**

[Muss im jeweiligen Land eingefügt werden.]

**15. GEBRAUCHSANWEISUNGEN**

**16. INFORMATIONEN IN BLINDENSCHRIFT**

**ANGABEN AUF DEM ETIKETT DER UNMITTELBAREN VERPACKUNG**

**DURCHSTECHFLASCHE**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS UND APPLIKATIONSFORM**

TIENAM und verbundene Namen (siehe Anhang I) 500 mg/500 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung  
[Siehe Anhang I – im jeweiligen Land auszufüllen]  
Imipenem/Cilastatin

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Durchstechflasche enthält: 500 mg Imipenem und 500 mg Cilastatin.

**3. HILFSSTOFFE**

Natriumhydrogenkarbonat (E500)

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

**5. ART UND DAUER DER ANWENDUNG UND APPLIKATIONSFORM**

Packungsbeilage beachten.  
Einmalige i.v.-Anwendung.

**6. BESONDERER WARNHINWEIS IN BEZUG AUF DIE LAGERUNG DES ARZNEIMITTELS AUSSERHALB DER REICH- UND SICHTWEITE VON KINDERN**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE BESONDERE HINWEISE**

**8. VERFALLSDATUM**

Verwendbar bis:

**9. BESONDERE HINWEISE ZUR AUFBEWAHRUNG**

Nicht über 25°C lagern.

Nach Rekonstitution: Innerhalb von 2 Stunden verwenden. Nicht einfrieren.

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

**11. NAME UND ADRESSE DES ZULASSUNGSINHABERS**

[Muss im jeweiligen Land eingefügt werden.]

{Name und Adresse}

<{Telefonnummer}>

<{Fax}>

<{E-Mail-Adresse}>

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

[Muss im jeweiligen Land eingefügt werden.]

**13. CHARGENNUMMER**

Ch.-B.:

**14. ALLGEMEINE KLASSIFIZIERUNG FÜR LIEFERUNG**

[Muss im jeweiligen Land eingefügt werden.]

**15. GEBRAUCHSANWEISUNGEN**

**16. INFORMATIONEN IN BLINDENSCHRIFT**

## **GEBRAUCHSINFORMATION**



## GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATION FÜR DEN ANWENDER

### **TIENAM und verbundene Namen (siehe Anhang I) 500 mg/500 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung**

[Siehe Anhang I – Muss im jeweiligen Land eingefügt werden.]

#### **Wirkstoffe: Imipenem und Cilastatin-Natrium**

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen.**

- 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 dieselben Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker.

#### **Diese Packungsbeilage beinhaltet:**

1. Was ist TIENAM und wofür wird es angewendet?
2. Was müssen Sie vor der Anwendung von TIENAM beachten?
3. Wie ist TIENAM anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist TIENAM aufzubewahren?
6. Weitere Informationen

### **1. WAS IST TIENAM UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET?**

TIENAM 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 TIENAM verschrieben, weil bei Ihnen mindestens eine der folgenden Infektionen festgestellt worden ist:

- Komplizierte Infektionen im Bauchraum
- Infektionen der Lunge (Lungenentzündung)
- Infektion während oder nach einer Geburt
- Komplizierte Infektionen der Harnwege
- Komplizierte Infektionen der Haut- und Weichteilgewebe

TIENAM 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.

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

## 2. WAS MÜSSEN SIE VOR DER ANWENDUNG VON TIENAM BEACHTEN?

### **TIENAM darf nicht angewendet werden,**

- wenn Sie überempfindlich (allergisch) gegen Imipenem, Cilastatin oder einen der sonstigen Bestandteile von TIENAM sind.
- wenn Sie überempfindlich (allergisch) gegen andere Antibiotika wie Penicilline, Cephalosporine oder Carbapeneme sind.

### **Besondere Vorsicht bei der Anwendung von TIENAM ist erforderlich**

Informieren Sie Ihren Arzt über die Krankheiten, die Sie schon einmal hatten oder gegenwärtig haben, darunter:

- jegliche Arzneimittelallergien, einschließlich Allergien gegen Antibiotika (bei plötzlich auftretenden, lebensbedrohlichen allergischen Reaktionen ist umgehend ärztliche Behandlung erforderlich)
- Dickdarmentzündung (*Colitis*) oder andere Magen-Darm-Erkrankungen
- Störungen des zentralen Nervensystems, wie stellenweises Zittern (*lokalisierter Tremor*) oder epileptische Anfälle
- Leber-, Nieren- oder Harnwegserkrankungen

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.

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie mit Valproinsäure oder Valproat-Seminatrium behandelt werden (siehe **Anwendung mit anderen Arzneimitteln** weiter unten).

#### *Kinder*

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

### **Anwendung mit anderen Arzneimitteln**

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden bzw. vor kurzem eingenommen/angewendet haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

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 TIENAM 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 TIENAM darüber in Kenntnis setzen. Es liegen keine Daten zu TIENAM bei Schwangeren vor. Während der Schwangerschaft sollte TIENAM 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 TIENAM 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 TIENAM 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).

### **Wichtige Informationen über bestimmte Bestandteile von TIENAM**

Dieses Arzneimittel enthält ca. 37,6 mg Natrium (ca. 1,6 mEq [mmol]) pro 500-mg-Dosis. Wenn Sie eine kochsalzarme Diät einhalten, sollten Sie dies berücksichtigen.

## **3. WIE IST TIENAM ANZUWENDEN?**

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

### Erwachsene und Jugendliche

Die übliche Dosierung TIENAM 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 an einer Nierenerkrankung leiden oder weniger als 70 kg wiegen, kann der Arzt Ihre Dosis verringern.

### Kinder

Die übliche 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 TIENAM wird für Kinder unter 1 Jahr oder für Kinder mit Nierenerkrankungen nicht empfohlen.

### Art und Dauer der Anwendung

TIENAM wird in einer Dosis von  $\leq 500$  mg/500 mg über 20–30 Minuten oder in einer Dosis von  $> 500$  mg/500 mg über 40–60 Minuten in eine Vene (*intravenös*) verabreicht.

### **Wenn Sie eine größere Menge TIENAM 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 zuviel TIENAM erhalten haben, sollten Sie sich unverzüglich mit Ihrem Arzt oder einer medizinischen Fachkraft in Verbindung setzen.

### **Wenn die Anwendung von TIENAM vergessen wurde**

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

Keinesfalls dürfen Sie die vergessene Dosis durch die Anwendung der doppelten Menge ausgleichen.

## Wenn Sie die Behandlung mit TIENAM abbrechen

Unterbrechen Sie die Behandlung mit TIENAM nur auf Anweisung Ihres Arztes.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

## 4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?

Wie alle Arzneimittel kann TIENAM 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)

### 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

- Allergische Reaktionen, u. a. Hautausschlag, Schwellungen von Gesicht, Lippen, Zunge und/oder in der Kehle (zusammen mit Atem- und Schluckbeschwerden) und/oder niedriger Blutdruck. **Sollten Sie eine oder mehrere der genannten Nebenwirkungen während oder nach einer Behandlung**

- Abschälen der Haut (*toxische epidermale Nekrolyse*)
- Schwerwiegende Hautreaktionen (*Stevens-Johnson-Syndrom und Erythema multiforme*)
- Schwere Hautausschlag mit Haut- und Haarverlust (*exfoliative Dermatitis*)
- 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
- Magenschmerzen
- 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*)

Wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker.

#### **5. WIE IST TIENAM AUFZUBEWAHREN?**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

TIENAM nach Ablauf des auf der Verpackung angegebenen Verfallsdatums nicht mehr verwenden. Das Verfallsdatum bezieht sich auf den letzten Tag des 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.

Das Arzneimittel soll nicht im Abwasser oder Hausmüll entsorgt werden. Fragen Sie Ihren Apotheker oder bei Ihrer Gemeinde, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr benötigen. Diese Maßnahme hilft die Umwelt zu schützen.

## **6. WEITERE INFORMATIONEN**

### **Was TIENAM enthält:**

- Die Wirkstoffe sind Imipenem und Cilastatin. Jede Durchstechflasche enthält Imipenem 1 H<sub>2</sub>O entsprechend 500 mg Imipenem und Cilastatin-Natrium entsprechend 500 mg Cilastatin.
- Der sonstige Bestandteil ist Natriumhydrogenkarbonat.

### **Wie TIENAM aussieht und Inhalt der Packung:**

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

### **Zulassungsinhaber und Hersteller**

[Siehe Anhang I – Muss im jeweiligen Land eingefügt werden.]

### **Dieses Arzneimittel ist in den europäischen Mitgliedstaaten unter den folgenden Namen zugelassen:**

Österreich: ZIENAM  
Belgien: Tienam  
Bulgarien: Tienam  
Tschechien : Tienam  
Estland: TIENAM I.V.  
Finnland: TIENAM  
Frankreich: TIENAM  
Deutschland: ZIENAM  
Griechenland: Primaxin  
Ungarn: Tienam  
Island: Tienam  
Irland: Primaxin IV  
Italien: TIENAM (20 ml), IMIPEM (20 ml) und TENACID (20 ml)  
Lettland: TIENAM I.V.  
Litauen: TIENAM I.V.  
Luxemburg: Tienam  
Malta: Primaxin IV  
Niederlande: TIENAM I.V.  
Norwegen: Tienam  
Polen: TIENAM  
Portugal: Tienam IV  
Rumänien: TIENAM IV  
Slowakei : TIENAM i.v.  
Slowenien: CONET

Spanien: TIENAM IV  
Schweden: Tienam  
Vereinigtes Königreich: Primaxin IV

**Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt genehmigt in {MM/JJJJ}.**

[Muss im jeweiligen Land eingefügt werden.]

---

**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 % Glukoselösung angewendet werden.

Es wird empfohlen, ca. 10 ml einer geeigneten Infusionslösung in die Durchstechflasche zu geben. Kräftig schütteln und die Mischung in den Behälter mit der Infusionslösung überführen.

**ACHTUNG: MISCHUNG NICHT DIREKT INFUNDIEREN.**

Diesen Vorgang mit 10 ml Infusionslösung wiederholen, um eine komplette Überführung 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 nur mit den unter **Auflösung des Pulvers** aufgeführten 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 verwendete Arzneimittel und Abfallmaterialien sind gemäß lokaler Richtlinien zu entsorgen.