

## ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Zienam 500 mg/500 mg - Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Durchstechflasche enthält Imipenem-Monohydrat entsprechend 500 mg Imipenem-Anhydrat und Cilastatin-Natrium entsprechend 500 mg Cilastatin.

#### Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

1 Durchstechflasche enthält 37,6 mg (1,6 mmol) Natrium (als Bicarbonat).

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
- Schwere Pneumonie einschließlich nosokomialer und Beatmungspneumonie
- Intra- und postpartale 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 oben genannten 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 verabreichenden Menge an Imipenem/Cilastatin.

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

##### Erwachsene und Jugendliche

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

500 mg/500 mg alle 6 Stunden ODER  
1 000 mg/1 000 mg alle 8 Stunden ODER alle 6 Stunden

Bei Verdacht auf oder Nachweis von Infektionen durch weniger empfindliche Erreger (wie z. B. *Pseudomonas aeruginosa*) und 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 erforderlich, wenn die Kreatinin-Clearance  $< 90$  ml/min liegt (siehe Tabelle 1).

Die Tageshöchstdosis von 4 000 mg/4 000 mg pro Tag 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.)

Kreatinin-Clearance (ml/min):	Tägliche Gesamtdosis:	Tägliche Gesamtdosis:	Tägliche Gesamtdosis:
	2 000 mg/Tag	3 000 mg/Tag	4 000 mg/Tag
$\geq 90$ (normal)	500 alle 6 Std.	1 000 alle 8 Std.	1 000 alle 6 Std.
Reduzierte Dosis (mg) für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion:			
$< 90 - \geq 60$	400 alle 6 Std.	500 alle 6 Std.	750 alle 8 Std.
$< 60 - \geq 30$	300 alle 6 Std.	500 alle 8 Std.	500 alle 6 Std.
$< 30 - \geq 15$	200 alle 6 Std.	500 alle 12 Std.	500 alle 12 Std.

#### Patienten mit einer Kreatinin-Clearance $< 15$ 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  $< 15$  ml/min gelten die gleichen Dosierungsempfehlungen wie für Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von 15 bis 29 ml/min (siehe Tabelle 1).

Sowohl Imipenem als auch Cilastatin werden während der Hämodialyse aus dem Kreislauf eliminiert. Zienam sollte im Anschluss an die Hämodialyse Sitzung verabreicht werden und danach in 12-stündigen Intervallen weitergegeben 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.

#### 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/Dosis alle 6 Stunden.

Bei Verdacht auf oder Nachweis von Infektionen durch weniger empfindliche Erreger (wie z. B. *Pseudomonas aeruginosa*) und 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.

#### Kinder und Jugendliche mit eingeschränkter Nierenfunktion

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

#### Art und Dauer der Anwendung

Vor der Anwendung muss Zienam aufgelöst und verdünnt werden (siehe Abschnitte 6.2, 6.3 und 6.6). Eine Dosis  $\leq 500$  mg/500 mg ist als intravenöse Infusion über eine Applikationsdauer von 20 bis 30 Minuten zu geben. Eine Dosis  $> 500$  mg/500 mg ist über 40 bis 60 Minuten zu infundieren. Tritt bei Patienten während der Infusion Übelkeit auf, kann langsamer infundiert werden.

### **4.3 Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Überempfindlichkeit gegen ein anderes Antibiotikum vom Carbapenem-Typ.
- Schwere Überempfindlichkeit (z. B. anaphylaktische Reaktion, schwere Hautreaktion) gegen ein 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 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 muss während der Behandlung mit Imipenem/Cilastatin aufgrund des Risikos einer Lebertoxizität (wie Erhöhung der Transaminasen, Lebersagen und fulminante Hepatitis) eng überwacht werden.

Anwendung bei Patienten mit Lebererkrankung: Bei Patienten mit vorbestehender Lebererkrankung ist während der Behandlung mit Imipenem/Cilastatin die Leberfunktion zu überwachen. 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 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 wurde unter Imipenem/Cilastatin und 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 *Clostridioides difficile*-Therapie einzuleiten. Arzneimittel zur Hemmung der Peristaltik dürfen nicht angewendet werden.

#### Meningitis

Zienam wird nicht zur Therapie einer Meningitis empfohlen.

#### Nierenfunktionsstörung

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

#### Zentralnervensystem (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 ist die antikonvulsive Therapie fortzusetzen.

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

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

Patienten mit einer Kreatinin-Clearance  $<15$  ml/min dürfen Zienam nicht erhalten, außer wenn innerhalb von 48 Stunden eine Hämodialyse begonnen wird. Zienam sollte bei Hämodialyse-Patienten nur eingesetzt werden, wenn der Nutzen größer ist als das potentielle 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 obenstehenden Hinweise unter „Zentralnervensystem (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 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 Zienam 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/Natriumvalproat nicht empfohlen, und eine alternative antibiotische oder eine alternative antikonvulsive Therapie sollte erwogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

#### Orale Antikoagulantien

Die gemeinsame Anwendung mit Antibiotika kann die gerinnungshemmende Wirkung von Warfarin verstärken. Es wurde vielfach über die Verstärkung der gerinnungshemmenden Wirkung oraler Antikoagulantien 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 minimalen 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 gut 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, Benommenheit, Schläfrigkeit und Vertigo) auf, die sich auf die Verkehrstüchtigkeit mancher Patienten und auf deren 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 Nebenwirkungen, 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), Benommenheit (0,3 %), Juckreiz (0,3 %), Urtikaria (0,2 %) und Schläfrigkeit (0,2 %). Entsprechend waren die am häufigsten berichteten lokalen Nebenwirkungen 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
	Sehr selten	Gastroenteritis
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Häufig	Eosinophilie
	Gelegentlich	Panzytopenie, Neutropenie, Leukopenie, Thrombozytopenie, Thrombozytose
	Selten	Agranulozytose
	Sehr selten	hämolytische Anämie, Knochenmarksdepression
Erkrankungen des Immunsystems	Selten	anaphylaktische Reaktionen
Psychiatrische Erkrankungen	Gelegentlich	psychische Störungen einschl. Halluzinationen und Verwirrheitszustände
Erkrankungen des Nervensystems	Gelegentlich	Krampfanfälle, Myoklonus, Schwindel, Schläfrigkeit
	Selten	Enzephalopathie, Parästhesie, fokaler Tremor, Veränderungen der Geschmackswahrnehmung
	Sehr selten	Verschlechterung einer Myasthenia gravis, Kopfschmerzen
	Nicht bekannt	Agitation (körperliche Unruhe), Dyskinesien
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Selten	Hörverlust
	Sehr selten	Vertigo, Tinnitus
Herzerkrankungen	Sehr selten	Zyanose, Tachykardie, Palpitationen
Gefäßerkrankungen	Häufig	Thrombophlebitis
	Gelegentlich	Hypotonie
	Sehr selten	Flush
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Sehr selten	Dyspnoe, 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

<b>Systemorganklasse</b>	<b>Häufigkeit</b>	<b>Nebenwirkung</b>
	Sehr selten	hämorrhagische Colitis, Schmerzen im Abdomen, 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, Schmerzen und Verhärtungen an der Einstichstelle, Rötung an der Einstichstelle
	Sehr selten	Beschwerden 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 Nebenwirkungen denen von Erwachsenen.

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen  
Traisengasse 5  
1200 Wien  
ÖSTERREICH  
Fax: +43 (0) 50 555 36207  
Website: <http://www.basg.gv.at/>  
anzuzeigen.

#### 4.9 Überdosierung

Die Symptome, die bei einer Überdosierung auftreten können, entsprechen dem Nebenwirkungsprofil; dazu können Krampfanfälle, Verwirrheitszustände, Tremor, Übelkeit, Erbrechen, Hypotonie und Bradykardie zählen. Es gibt keine spezifischen Informationen zur Behandlung einer Überdosierung mit 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 selbst 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)
- 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 seit 01.01.2022):

Organismengruppe	Minimale Hemmkonzentration (mg/l)	
	sensibel ≤	resistent >
<i>Enterobakterien</i>	2	4
<i>Enterobakterien</i> <sup>1</sup> ( <i>Morganella morganii</i> , <i>Proteus</i> spp. und <i>Providencia</i> spp.)	0,001	4
<i>Pseudomonas</i> spp.	0,001	4
<i>Acinetobacter</i> spp.	2	4
<i>Staphylococcus</i> spp.	leitet sich aus der Cefotoxin Empfindlichkeit ab	
<i>Enterococcus</i> spp.	0,001	4
<i>Streptococcus</i> A, B, C, G	leitet sich aus der Benzylpenicillin Empfindlichkeit ab	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	2	2
<i>Streptococcus viridans</i> Gruppe	2	2
<i>Haemophilus influenzae</i>	2	2
<i>Moraxella catarrhalis</i> <sup>2</sup>	2	2
Gram-positive Anaerobier mit Ausnahme von <i>Clostridioides difficile</i>	2	4
Gram-negative Anaerobier	2	4
<i>Burkholderia pseudomallei</i>	2	2
Nicht speziesspezifische Grenzwerte <sup>3</sup>	2	4

<sup>1</sup> Die intrinsisch niedrige Aktivität von Imipenem gegen *Morganella morganii*, *Proteus* spp. und *Providencia* spp. erfordert die hohe Exposition von Imipenem.

<sup>2</sup> Nicht anfällige Isolate sind selten oder noch nicht gemeldet. Die Identifizierung und das Ergebnis des antimikrobiellen Sensibilitätstests solcher Isolate müssen bestätigt und die Isolate an ein Referenzlabor gesendet werden.

<sup>3</sup> Grenzwerte, die nicht auf Spezies bezogen sind, wurden hauptsächlich auf Grundlage pharmakodynamischer/pharmakokinetischer Daten bestimmt und sind unabhängig von der MHK-Verteilung spezifischer Spezies. Sie gelten nur für Spezies, die nicht im Überblick speziesspezifischer Grenzwerte oder Fußnoten erwähnt sind.

### Mikrobiologische Sensibilität

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

<b>Üblicherweise empfindliche Spezies:</b>
<b>Gram-positive Aerobier:</b>
<i>Enterococcus faecalis</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (Methicillin-sensibel)*
Koagulase negative <i>Staphylococcus</i> Spezies (Methicillin-sensibel)*
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Streptococcus pyogenes</i>
<i>Streptococcus viridans</i> Gruppe
<b>Gram-negative Aerobier:</b>
<i>Citrobacter freundii</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>
<i>Escherichia coli</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Klebsiella oxytoca</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i>
<i>Klebsiella aerogenes</i> (früher <i>Enterobacter aerogenes</i> )
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Serratia marcescens</i>
<b>Gram-positive Anaerobier:</b>
<i>Clostridium perfringens</i> **
<i>Peptostreptococcus</i> spp.**
<b>Gram-negative Anaerobier:</b>
<i>Bacteroides fragilis</i>
<i>Bacteroides fragilis</i> Gruppe
<i>Fusobacterium</i> spp.
<i>Porphyromonas asaccharolytica</i>
<i>Prevotella</i> spp.
<i>Veillonella</i> spp.
<b>Spezies, bei denen eine erworbene Resistenz ein Problem darstellen könnte:</b>
<b>Gram-negative Aerobier:</b>
<i>Acinetobacter calcoaceticus baumannii</i> Komplex
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<b>Von Natur aus resistente Erreger:</b>
<b>Gram-positive Aerobier:</b>
<i>Enterococcus faecium</i>
<b>Gram-negative Aerobier:</b>
Einige Stämme von <i>Burkholderia cepacia</i> Komplex
<i>Legionella</i> spp.
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> (früher <i>Xanthomonas maltophilia</i> , früher <i>Pseudomonas maltophilia</i> )
<b>Andere:</b>

<i>Chlamydia</i> spp.
<i>Chlamydophila</i> spp.
<i>Mycoplasma</i> spp.
<i>Ureoplasma urealyticum</i>

\* Alle Methicillin-resistenten Staphylokokken sind gegenüber Imipenem/Cilastatin 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 Plasmaspitzenpiegel von Imipenem zwischen 12 und 20 µg/ml nach der 250 mg/250-mg-Dosis, zwischen 21 und 58 µg/ml nach der 500 mg/500-mg-Dosis und zwischen 41 und 83 µg/ml nach der 1 000 mg/1 000-mg-Dosis erreicht. Die mittleren Plasmaspitzenpiegel von Imipenem nach Dosierungen von 250 mg/250 mg, 500 mg/500 mg und 1.000 mg/1 000 mg lagen bei 17, 39 und 66 µg/ml. Bei diesen Dosierungen sinken die Plasmaspiegel von Imipenem innerhalb von 4–6 Stunden unter 1 µg/ml.

#### Verteilung

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

#### Biotransformation

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

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

#### Elimination

Die Plasmahalbwertszeit von Imipenem beträgt eine Stunde. Ungefähr 70 % des verabreichten Antibiotikums wurden innerhalb von 10 Stunden unverändert im Urin wiedergefunden, 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 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 Zienam auch in Intervallen von 6 Stunden gegeben wurde, war weder im Plasma noch im Urin eine Kumulation von Imipenem festzustellen.

### Cilastatin

#### Resorption

Die Plasmaspitzenpiegel von Cilastatin nach einer 20-minütigen intravenösen Infusion von 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 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 Zienam unverändert im Urin wiedergefunden. Nach diesem Zeitpunkt wurde kein weiteres Cilastatin mehr im Urin festgestellt. Etwa 10 % wurden als N-Acetyl-Metabolit nachgewiesen, der eine dem Cilastatin entsprechende hemmende Aktivität gegen die Dehydropeptidase besitzt. Die Aktivität der Dehydropeptidase-I in der Niere erreichte kurz nach der Elimination von Cilastatin aus dem Blut wieder die Normalwerte.

### Pharmakokinetik spezieller Patientengruppen

#### Störungen der Nierenfunktion

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<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 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 Verabreichung 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).

#### Störungen der Leberfunktion

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 Zienam 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 wiederholter 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-Natrium führte eine Dosierung von 40/40 mg/kg/Tag (intravenöse Bolusinjektion) bei den Muttertieren zu toxischen Effekten 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 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 Lactat nicht kompatibel und darf deshalb nicht mit lactathaltigen Lösungsmitteln aufgelöst werden. Es kann jedoch in ein Infusionssystem gegeben werden, durch das Lactatlösung 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 müssen 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 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**

Jede Durchstechflasche ist 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 % Glucoselösung angewendet werden.

Es wird empfohlen, ca. 10 ml einer geeigneten Infusionslösung in die Durchstechflasche zu geben. Gut 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**

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H., Wien  
E-Mail: [d poc\\_austria@merck.com](mailto:d poc_austria@merck.com)

## **8. ZULASSUNGSNUMMER**

1-18024

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

Datum der Erteilung der Zulassung: 02. Juli 1985

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 04. Juni 2011

## **10. STAND DER INFORMATION**

08/2023

### **Rezeptpflicht/Apothekenpflicht**

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.