

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Optinem i.v. 500 mg – Trockenstechampullen
500 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung oder Infusionslösung

Optinem i.v. 1 g – Trockenstechampullen
1 g Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung oder Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Optinem i.v. 500 mg – Trockenstechampullen
Jede Durchstechflasche enthält Meropenem 3 H₂O entsprechend 500 mg Meropenem.

Optinem i.v. 1 g – Trockenstechampullen
Jede Durchstechflasche enthält Meropenem 3 H₂O entsprechend 1000 mg Meropenem.

Sonstiger Bestandteil:

Jede 500-mg-Durchstechflasche enthält 104 mg Natriumcarbonat entsprechend etwa 2,0 mmol Natrium (ungefähr 45 mg).

Jede 1-g-Durchstechflasche enthält 208 mg Natriumcarbonat entsprechend etwa 4,0 mmol Natrium (ungefähr 90 mg).

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung bzw. Infusionslösung
Weißes bis hellgelbes Pulver

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Optinem ist angezeigt zur Behandlung der folgenden Infektionen bei Erwachsenen und Kindern älter als 3 Monaten (siehe Abschnitt 4.4 und 5.1):

- Schwere Pneumonien, einschließlich krankenhauses- oder beatmungsassoziierte Pneumonien,
- Broncho-pulmonale Infektionen bei zystischer Fibrose,
- komplizierte Infektionen der Nieren und ableitenden Harnwege,
- komplizierte intraabdominelle Infektionen,
- Intra- und postpartale Infektionen,
- komplizierte Haut- und Weichteilinfektionen,
- akute bakterielle Meningitis.

Optinem kann zur Behandlung von neutropenischen Patienten mit Fieber, das vermutlich durch eine bakterielle Infektion ausgelöst wurde, angewendet werden.

Behandlung von Patienten mit Bakteriämien welche gemeinsam mit oben aufgelisteten Infektionen auftreten oder bei dahingehenden Verdacht.

Für den angemessenen Gebrauch von Antibiotika sollten die offiziellen Leitlinien beachtet werden.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die unten aufgeführten Tabellen enthalten allgemeine Empfehlungen zur Dosierung.

Bei der Bestimmung der Dosierung von Meropenem und der Dauer der Behandlung sollten die zu behandelnde Infektion, ihr Schweregrad, und ihr Ansprechen auf die Therapie berücksichtigt werden.

Eine Dosierung von bis zu 2 g dreimal täglich bei Erwachsenen und Jugendlichen sowie eine Dosierung von bis zu 40 mg/kg dreimal täglich bei Kindern kann vor allem bei der Behandlung bestimmter Infektionen angebracht sein, wie z. B. Infektionen durch weniger empfindliche Bakterienstämme (z.B. Enterobacteriaceae, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp.) oder sehr schwerwiegenden Infektionen.

Bei der Behandlung von Patienten mit einer Nierenfunktionsstörung sind zusätzliche Erwägungen bei der Dosierung erforderlich (siehe weiter unten).

Erwachsene und Jugendliche

Infektion	Dosis, alle 8 Stunden zu verabreichen
Schwere Pneumonien, einschließlich krankenhaus oder beatmungsassoziierte Pneumonien	500 mg oder 1 g
Broncho-pulmonale Infektionen bei zystischer Fibrose	2 g
Komplizierte Infektionen der Nieren und ableitenden Harnwege	500 mg oder 1 g
Komplizierte intraabdominelle Infektionen	500 mg oder 1 g
Intra- und postpartale Infektionen	500 mg oder 1 g
Komplizierte Haut- und Weichteilinfektionen	500 mg oder 1 g
Akute bakterielle Meningitis	2 g
Behandlung von Fieberepisoden bei neutropenischen Patienten	1 g

Meropenem wird üblicherweise als intravenöse Infusion über etwa 15 bis 30 Minuten verabreicht (siehe Abschnitt 6.2, 6.3 und 6.6).

Alternativ können Dosierungen bis zu 1 g als intravenöse Bolusinjektion über etwa 5 Minuten verabreicht werden. Es liegen nur begrenzte Daten zur Sicherheit der Anwendung einer intravenösen 2-g-Bolusinjektion bei Erwachsenen vor.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Wenn die Kreatinin-Clearance weniger als 51 ml/min beträgt, sollte die Dosis bei Erwachsenen und Jugendlichen wie unten aufgeführt angepasst werden. Es liegen begrenzte Daten vor, die eine Anwendung dieser Dosierungsanpassungen für eine 2-g-Dosis stützen.

Kreatinin-Clearance (ml/min)	Dosis (basierend auf einer Dosierungseinheit von 500 mg, 1 g oder 2 g alle 8 Stunden, wie oben angegeben)	Dosierungshäufigkeit
26 - 50	1 Dosierungseinheit	alle 12 Stunden
10 - 25	½ Dosierungseinheit	alle 12 Stunden
< 10	½ Dosierungseinheit	alle 24 Stunden

Meropenem wird durch Hämodialyse und Hämofiltration eliminiert. Die benötigte Dosis sollte nach Beendigung der Hämodialyse verabreicht werden.

Es gibt keine gesicherten Dosisempfehlungen für Patienten mit Peritonealdialyse.

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 4.4).

Dosierung bei älteren Patienten

Bei älteren Patienten mit normaler Nierenfunktion oder einer Kreatinin-Clearance über 50 ml/Minute ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Pädiatrische Patientengruppen

Kinder unter 3 Monaten

Die Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern unter 3 Monaten wurde nicht untersucht und eine optimale Dosierung wurde nicht ermittelt. Es liegen jedoch begrenzte Daten zur Pharmakokinetik vor, die auf eine Dosierung von 20 mg/kg alle 8 Stunden als angemessene Behandlung hindeuten.

Kinder ab 3 Monaten bis 11 Jahren und bis zu 50 kg Körpergewicht

Die empfohlenen Dosierungen sind in der folgenden Tabelle zusammengestellt:

Infektion	Dosis, alle 8 Stunden zu verabreichen
Schwere Pneumonien, einschließlich krankenhaus und beatmungsassoziierter Pneumonien	10 oder 20 mg/kg
Broncho-pulmonale Infektionen bei zystischer Fibrose	40 mg/kg
Komplizierte Infektionen der Nieren und ableitenden Harnwege	10 oder 20 mg/kg
Komplizierte intraabdominelle Infektionen	10 oder 20 mg/kg
Komplizierte Haut- und Weichteilinfektionen	10 oder 20 mg/kg
Akute bakterielle Meningitis	40 mg/kg
Behandlung von Fieberepisoden bei neutropenischen Patienten	20 mg/kg

Kinder mit einem Körpergewicht über 50 kg

Es sollte die Erwachsenenendosis angewendet werden.

Für Kinder mit einer Nierenfunktionsstörung liegen keine Erfahrungen vor.

Meropenem wird üblicherweise als intravenöse Infusion über etwa 15 bis 30 Minuten verabreicht (siehe Abschnitt 6.2, 6.3 und 6.6). Alternativ können Dosierungen bis zu 20 mg/kg Meropenem als intravenöse Bolusinjektion über etwa 5 Minuten verabreicht werden. Es liegen nur begrenzte Daten zur Sicherheit der Anwendung einer 40 mg/kg-Bolusinjektion bei Kindern vor.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1. genannten sonstigen Bestandteile.

Überempfindlichkeit gegenüber einem anderen Carbapenem-Antibiotikum.

Schwere Überempfindlichkeit (z. B. anaphylaktische Reaktion, schwere Hautreaktion) gegenüber anderen Betalaktam-Antibiotika (z. B. Penicillin oder Cephalosporinen).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei der Wahl von Meropenem zur Behandlung eines individuellen Patienten muss anhand verschiedener Faktoren wie Schwere der Infektion, Häufigkeit von Resistenzen gegenüber anderen Antibiotika und Risiko der Selektion Carbapenem-resistenter Bakterien abgewogen werden, ob diese Therapie angemessen ist.

Enterobacteriaceae, Pseudomonas aeruginosa und *Acinetobacter spp* - Resistenz

Die Resistenz zu Penem von *Enterocateriaceae, Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter spp.* variiert im Bereich der Europäischen Union. Beim Verschreiben sollte das lokale Auftreten einer solchen Penemresistenz der aufgelisteten Bakterien berücksichtigt werden.

Überempfindlichkeitsreaktionen

Wie bei allen Betalaktam-Antibiotika sind schwerwiegende und gelegentlich tödlich verlaufende Überempfindlichkeitsreaktionen aufgetreten (siehe Abschnitt 4.3 und 4.8). Patienten mit einer Überempfindlichkeitsreaktion gegen Carbapenem, Penicillin oder anderen Betalaktam-Antibiotika in der Anamnese, können auch auf Meropenem überempfindlich reagieren. Vor Beginn einer Behandlung mit Meropenem sollten frühere Überempfindlichkeitsreaktionen gegen Betalaktam-Antibiotika sorgfältig erfragt werden.

Bei Auftreten schwerer allergischer Reaktionen sollte das Arzneimittel abgesetzt und es sollten angemessene Maßnahmen ergriffen werden.

Antibiotika-assoziierte Kolitis

Es wurde, wie bei fast allen Antibiotika, auch bei Optinem über eine Antibiotika-assoziierte Kolitis oder pseudomembranöse Kolitis berichtet. Sie können in ihrem Schweregrad von leicht bis lebensbedrohlich variieren. Es ist daher wichtig, diese Diagnose bei Patienten in Betracht zu ziehen, bei denen während oder nach der Verabreichung von Meropenem eine Diarrhö auftritt (siehe Abschnitt 4.8). Eine Beendigung der Therapie mit Meropenem und die Einleitung einer spezifischen Behandlung gegen *Clostridium difficile* sollten in Betracht gezogen werden. Arzneimittel, die die Peristaltik unterdrücken, sollten nicht angewendet werden.

Krampfanfälle

Selten sind während einer Behandlung mit Carbapenemen inkl. Meropenem Krämpfe aufgetreten (siehe Abschnitt 4.8).

Die Leberfunktion sollte während der Behandlung mit Meropenem engmaschig überprüft werden, da das Risiko einer Lebertoxizität besteht (Leberfunktionsstörung mit Cholestase und Zytolyse) (siehe Abschnitt 4.8).

Überprüfung der Leberfunktion

Anwendung bei Patienten mit einer Lebererkrankung: Bei Patienten mit vorbestehender Lebererkrankung sollte während der Behandlung mit Meropenem die Leberfunktion überprüft werden. Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich (siehe Abschnitt 4.2).

Direkter Antiglobulin-Test (Coombs test) Seroconversion

Ein direkter oder indirekter Coombs-Test kann während der Behandlung mit Meropenem positiv ausfallen.

Die gleichzeitige Anwendung von Meropenem und Valproinsäure/Natriumvalproat/Valpromid wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen

Meropenem ist für Kinder über 3 Monaten zugelassen. Nach den eingeschränkten, verfügbaren Daten gibt es keinen Beweis für ein erhöhtes Nebenwirkungsrisiko bei Kindern. Alle erhaltenen Berichte entsprachen den in der adulten Population beobachteten Nebenwirkungen.

Optinem enthält Natrium.

Optinem 500 mg: Dieses Arzneimittel enthält etwa 2 mmol Natrium je 500 mg, was bei Patienten unter natriumkontrollierter Diät berücksichtigt werden sollte.

Optinem 1 g: Dieses Arzneimittel enthält etwa 4 mmol Natrium je 1 g, was bei Patienten unter natriumkontrollierter Diät berücksichtigt werden sollte.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Spezifische Interaktionsstudien wurden nur mit Probenecid durchgeführt.

Probenecid konkurriert mit Meropenem um die aktive tubuläre Sekretion und hemmt daher die renale Ausscheidung von Meropenem. Dies ist mit einem Anstieg der Halbwertszeit und der Plasmakonzentration von Meropenem verbunden. Bei der gleichzeitigen Verabreichung von Probenecid und Meropenem ist Vorsicht geboten.

Die mögliche Wirkung von Meropenem auf die Proteinbindung anderer Arzneimittel oder deren Metabolismus wurde nicht untersucht. Die Proteinbindung ist jedoch so gering, dass auf Basis dieses Mechanismus keine Wechselwirkungen mit anderen Substanzen zu erwarten sind.

Ein Absinken der Serumspiegel von Valproinsäure wurde beobachtet, wenn gleichzeitig Carbapeneme angewendet werden. Daraus resultiert ein 60-100%iger Abfall des Valproinsäurespiegels innerhalb von etwa 2 Tagen. Aufgrund der Geschwindigkeit und des Ausmaßes des Abfalls wird die gleichzeitige Anwendung von Valproinsäure/Natriumvalproat/Valpromid und Meropenem als nicht kontrollierbar angesehen und sollte daher vermieden werden (siehe Abschnitt 4.4).

Orale Antikoagulanzen

Die gleichzeitige Verabreichung von Antibiotika mit Warfarin kann die gerinnungshemmende Wirkung verstärken. Es gibt viele Berichte über eine Verstärkung des gerinnungshemmenden Effekts oral verabreichter Antikoagulanzen einschließlich Warfarin bei Patienten, die gleichzeitig Antibiotika erhalten haben. Das Risiko kann mit der zugrunde liegenden Infektion, dem Alter und der generellen Verfassung des Patienten variieren. Der Einfluss des Antibiotikums auf den Anstieg der INR (*international normalised ratio*) ist daher schwierig zu bestimmen. Die INR sollte während und kurz nach der gleichzeitigen Verabreichung von Antibiotika mit oralen Antikoagulanzen überprüft werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine oder nur begrenzte Daten über die Verwendung von Meropenem bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien lassen nicht auf direkte oder indirekte schädliche Auswirkungen auf die Reproduktionstoxizität schließen (siehe Abschnitt 5.3).

Als Vorsichtsmaßnahme ist ein Verzicht auf die Anwendung von Meropenem in der Schwangerschaft anzuraten.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Meropenem in die menschliche Muttermilch übertritt. In der tierischen Muttermilch wurde Meropenem in sehr niedrigen Konzentrationen nachgewiesen. Unter Berücksichtigung des Nutzens der Behandlung für die Frau muss entschieden werden, ob abgestillt oder ob von der Behandlung mit Meropenem Abstand genommen werden soll.

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. Dessenungeachtet sollte beim Fahren und Bedienen von Maschinen berücksichtigt werden, dass über Kopfschmerzen, Parästhesien und Krämpfe bei Meropenem berichtet wurde.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

In einer Auswertung von 4872 Patienten, die 5026 Behandlungen mit Meropenem erhielten, waren die am häufigsten durch Meropenem ausgelösten Nebenwirkungen Diarrhö (2,3 %), Ausschlag (1,4 %), Übelkeit/Erbrechen (1,4 %) und Entzündungen an der Injektionsstelle (1,1 %). Die am häufigsten durch Meropenem ausgelösten Änderungen von Laborparametern waren Thrombozytose (1,6 %) und ein Anstieg der Leberenzyme (1,5 – 4,3 %).

Tabularisches Risiko von Nebenwirkungen

In der nachstehenden Tabelle sind alle Nebenwirkungen nach Systemorganklassen und Häufigkeit geordnet aufgeführt: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitskategorie werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 1

Systemorganklasse	Häufigkeit	Ereignis
Infektionen und parasitäre Erkrankungen Blutbildendes und lymphatisches System	Gelegentlich	orale und vaginale Candidosen
	Häufig	Thrombozythämie
	Gelegentlich	Eosinophilie, Thrombozytopenie, Leukopenie, Neutropenie Agranulozytose, hämolytische Anämie
Störungen des Immunsystems	Gelegentlich	Angioödem, Anaphylaxie (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4)
Störungen des Nervensystems	Häufig	Kopfschmerzen
	Gelegentlich	Parästhesien
	Selten	Krampfanfälle (siehe Abschnitt 4.4)
Gastrointestinale Störungen	Häufig	Durchfall, Erbrechen, Übelkeit, Bauchschmerzen
	Gelegentlich	Antibiotika-assoziierte Kolitis (siehe Abschnitt 4.4)
Störungen der Leber und der Galle	Häufig	Anstieg der Serumkonzentration der Transaminasen, Anstieg der alkalischen Phosphatase, Anstieg der Laktatdehydrogenase
	Gelegentlich	Anstieg des Bilirubinswertes
	Häufig	Ausschlag, Juckreiz
Störungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Gelegentlich	Urtikaria toxische epidermale Nekrolyse, Stevens-Johnson-Syndrom, Erythema multiforme
	Nicht bekannt	Arzneimittelreaktion mit

Systemorganklasse	Häufigkeit	Ereignis
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Gelegentlich	Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS-Syndrom) Erhöhter Kreatininspiegels im Blut, Erhöhter Harnstoffspiegels im Blut
Allgemeine Störungen und Störungen am Anwendungsort	Häufig	Entzündung, Schmerzen
	Gelegentlich	Thrombophlebitis Schmerzen an der Injektionsstelle

Pädiatrie:

Meropenem ist für Kinder über 3 Monaten zugelassen. Nach den eingeschränkten, verfügbaren Daten gibt es keinen Beweis für ein erhöhtes Nebenwirkungsrisiko bei Kindern. Alle erhaltenen Berichte entsprachen den in der adulten Population beobachteten Nebenwirkungen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

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

4.9 Überdosierung

Eine relative Überdosierung ist bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion möglich, wenn die Dosierung nicht, wie in Abschnitt 4.2 beschrieben, angepasst wurde. Begrenzte Erfahrungen seit Markteinführung deuten darauf hin, dass, wenn bei einer Überdosierung Nebenwirkungen auftreten, diese dem in 4.8 beschriebenen Nebenwirkungsprofil entsprechen. In der Regel sind diese Nebenwirkungen von geringer Intensität und klingen nach Absetzen oder einer Dosisreduktion wieder ab. Eine symptomatische Behandlung sollte in Betracht gezogen werden.

Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion erfolgt die renale Eliminierung schnell.

Eine Hämodialyse eliminiert Optinem und dessen Metaboliten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antibiotika für den systemischen Gebrauch, Carbapeneme,
ATC-Code: J01D H02

Wirkmechanismus

Meropenem wirkt bakterizid, in dem es durch Bindung an Penicillin-bindende Proteine (PBPs) die Zellwandsynthese bei grampositiven und gramnegativen Bakterien hemmt.

Beziehung zwischen Pharmakokinetik und Pharmakodynamik (PK/PD-Verhältnis)

Ähnlich wie bei anderen Betalaktam-Antibiotika wurde nachgewiesen, dass der Zeitraum, in dem die Plasmakonzentration von Meropenem die MHK ($T > \text{MHK}$) überschreitet, am besten mit der Wirksamkeit korreliert. In präklinischen Modellen zeigte Meropenem bei Plasmakonzentrationen von etwa 40 % des Dosierungsintervalls über der MHK des infizierenden Organismus Aktivität. Dieses Ergebnis wurde klinisch nicht belegt.

Resistenzmechanismus

Eine bakterielle Resistenz gegenüber Meropenem kann resultieren aus: (1) eingeschränkter Durchlässigkeit der äußeren Membran gramnegativer Bakterien (durch verminderte Produktion von Porinen) (2) reduzierter Affinität der Meropenem bindenden PBPs (3) erhöhter Expression der Komponenten von Effluxpumpen und (4) einer Synthese von Beta-Laktamasen, die Carbapenem hydrolysieren können.

In der Europäischen Union wurden lokale Häufungen von Infektionen durch Carbapenem-resistente Bakterien beobachtet.

Es gibt keine durch den gleichen Angriffspunkt bedingte Kreuzresistenz zwischen Meropenem und Chinolonen, Aminoglykosiden, Makroliden und Tetracyclinen. Bakterien können jedoch gegen mehr als eine Klasse von Antibiotika resistent sein, wenn die Resistenz durch Undurchlässigkeit der Zellmembran oder Effluxpumpen zustande kommt.

Grenzwertkonzentrationen

Die klinischen Grenzwerte des European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) für den MHK-Test werden nachstehend aufgelistet.

Klinische MHK-Grenzwert für Meropenem gemäß EUCAST (11.02.2013, v. 3.1)

Erreger	empfindlich (S) (mg/l)	resistent (R) (mg/l)
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 2	> 8
<i>Pseudomonas spp</i>	≤ 2	> 8
<i>Acinetobacter spp</i>	≤ 2	> 8
<i>Streptococcus</i> -Gruppen A, B, C, G	Fußnote 6	Fußnote 6
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹	≤ 2	> 2
Streptokokken der Viridansgruppe	2	2
<i>Enterococcus spp</i>	--	--
<i>Staphylococcus spp</i> ²	Fußnote 3	Fußnote 3
<i>Haemophilus influenzae</i> ¹ und <i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 2	> 2
<i>Neisseria meningitidis</i> ^{2,4}	≤ 0.25	> 0.25
grampositive Anaerobier außer <i>Clostridium difficile</i>	≤ 2	> 8
gramnegative Anaerobier	≤ 2	> 8

<i>Listeria monocytogenes</i>	≤ 0.25	> 0.25
speziesunabhängige Grenzwertkonzentrationen ⁵	≤ 2	> 8

- ¹ Grenzwerte von Meropenem für *Streptococcus pneumoniae* und *Haemophilus influenzae* betragen bei Meningitis 0,25 mg/l (empfindlich) und 1mg/ml (resistent)
 - ² Isolate mit MHK-Werten über der empfindlichen Grenzwertkonzentration sind sehr selten oder wurden noch nicht beobachtet. Die Tests zur Identifikation und Empfindlichkeit bei diesen Isolaten müssen wiederholt werden. Sollte sich das Ergebnis bestätigen, muss das Isolat zu einem Referenzlabor geschickt werden. Solange es für bestätigte Isolate mit einer MHK über der derzeitigen Resistenz-Grenzwertkonzentration keinen Beweis für ein klinisches Ansprechen gibt, sollten sie als resistent bezeichnet werden.
 - ³ Die Cefoxitin-Empfindlichkeit von *Staphylokokken* lässt Rückschlüsse auf eine Carbapenem-Empfindlichkeit zu.
 - ⁴ Die Grenzwerte beziehen sich nur auf Meningitis.
 - ⁵ Speziesunabhängige Grenzwerte wurden hauptsächlich unter Verwendung PK/PD-Daten definiert. Sie sind unabhängig von der Verteilung von MHK-Werten bei einzelnen Spezies. Sie werden für Spezies verwendet, die keine spezifischen Grenzwerte haben. Speziesunabhängige Grenzwerte basieren auf folgenden Dosierungen: EUCAST-Grenzwerte mit einer Mindestdosis von Meropenem 1000mg 3x täglich intravenös über 30 Minuten verabreicht. 2g 3x täglich wurde für schwerwiegende Infektionen und im Setting des I/R Grenzwertes in Betracht gezogen.
 - ⁶ Die Penicillinempfindlichkeit der Streptococcus Gruppen A, B, C und G lässt Rückschlüsse auf eine Beta-Lactam Empfindlichkeit zu.
- = Empfindlichkeitsprüfungen werden nicht empfohlen, da sich die Spezies für eine Behandlung mit diesem Arzneimittel kaum anbietet. Isolate können ohne vorangegangene Testung als R berichtet werden

Die Prävalenz erworbener Resistenzen kann bei einzelnen Spezies örtlich und im Verlauf der Zeit variieren. Deshalb sind – insbesondere für die adäquate Behandlung schwerer Infektionen – lokale Informationen über die Resistenzsituation erforderlich. Wenn die lokale Prävalenz von Resistenzen den Nutzen der Substanz bei zumindest einigen Infektionsarten infrage stellt, sollte, wenn nötig, Expertenrat eingeholt werden.

Die folgende Übersicht pathogener Keime wurde anhand klinischer Daten und Behandlungsrichtlinien erstellt.

Im Allgemeinen empfindliche Erreger

Grampositive Aerobier

Enterococcus faecalis[§]

Staphylococcus aureus (nur Methicillin-empfindliche Stämme)[‡]

Staphylococcus spp. (nur Methicillin-empfindliche Stämme), einschließlich *Staphylococcus epidermidis*

Streptococcus agalactiae (Gruppe B)

Streptococcus-millieri-Gruppe (*S. anginosus*, *S. constellatus* und *S. intermedius*)

Streptococcus pneumoniae

Streptococcus pyogenes (Gruppe A)

Gramnegative Aerobier

Citrobacter freundii

Citrobacter koseri

Enterobacter aerogenes

Enterobacter cloacae

Escherichia coli

Haemophilus influenzae

Klebsiella oxytoca

Klebsiella pneumoniae

Morganella morganii

Neisseria meningitidis

Proteus mirabilis

Proteus vulgaris

Serratia marcescens

Grampositive Anaerobier

Clostridium perfringens

Peptoniphilus asaccharolyticus

Peptostreptococcus-Spezies (einschließlich *P. micros*, *P. anaerobius*, *P. magnus*)

Gramnegative Anaerobier

Bacteroides caccae

Bacteroides fragilis-Gruppe

Prevotella bivia

Prevotella disiens

Keime, bei denen eine erworbene Resistenz problematisch sein könnte

Grampositive Aerobier

Enterococcus faecium[‡]

Gramnegative Aerobier

Acinetobacter-Spezies

Burkholderia cepacia

Pseudomonas aeruginosa

Inhärent resistente Erreger

Gramnegative Aerobier

Stenotrophomonas maltophilia

Legionella-Spezies

Andere Mikroorganismen

Chlamydophila pneumoniae

Chlamydophila psittaci

Coxiella burnetii

Mycoplasma pneumoniae

[§] Spezies, die eine natürliche mittlere Empfindlichkeit aufweisen.

[£] Alle Methicillin-resistenten *Staphylococci* sind resistent gegenüber Meropenem.

[†] Resistenzrate $\geq 50\%$ in einem oder mehreren Staaten der EU.

Malleus und Melioidose: Die Anwendung von Meropenem am Menschen basiert auf *in vitro* *B. mallei* und *B. pseudomallei* Empfindlichkeitsdaten und auf eingeschränkten humanen Daten. Der behandelnde Arzt soll nationale und/oder internationale Konsensus Dokumente bezüglich der Behandlung von Malleus und Melioidose zu Rate ziehen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Bei gesunden Probanden beträgt die mittlere Halbwertszeit von Meropenem etwa 1 Stunde; das mittlere Verteilungsvolumen liegt bei etwa 0,25 l/kg (11-27 l). Die mittlere Plasma-Clearance beträgt 287 ml/min bei 250 mg und fällt bei einer Dosis von 2 g auf 205 ml/min. Intravenös über 30 Minuten verabreichte Dosierungen von 500, 1000 und 2000 mg ergeben mittlere Spitzenplasmaspiegel (C_{\max}) von etwa 23, 49 bzw. 115 $\mu\text{g/ml}$; die entsprechenden AUC-Werte betragen 39,3; 62,3 sowie 153 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. Nach einer intravenös über 5 Minuten verabreichten Dosierung von 500 mg bzw. 1000 mg wurden C_{\max} -Werte von etwa 52 $\mu\text{g/ml}$ bzw. 112 $\mu\text{g/ml}$ erreicht. Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion führte die Gabe wiederholter Dosen im Abstand von 8 Stunden zu keiner Akkumulation von Meropenem.

Eine Studie mit 12 an einer intraabdominellen Infektion erkrankten Patienten, die nach einer Operation alle 8 Stunden 1000 mg Meropenem erhielten, zeigte vergleichbare C_{\max} und Halbwertszeiten wie bei gesunden Probanden, aber ein größeres Verteilungsvolumen von 27 l.

Verteilung

Die durchschnittliche Plasmaproteinbindung von Meropenem beträgt etwa 2 % und ist unabhängig von der Konzentration. Nach einer schnellen Gabe (5 Minuten oder kürzer) verläuft die Pharmakokinetik biexponentiell; nach einer 30-minütigen Infusion ist dies jedoch weniger deutlich. Es wurde nachgewiesen, dass Meropenem gut in verschiedene Körperflüssigkeiten und Gewebe eindringt: zum Beispiel in Lunge, Bronchialsekret, Galle, Liquor cerebrospinalis, gynäkologische Gewebe, Haut, Faszie, Muskeln und peritoneale Exsudate.

Metabolismus

Meropenem wird durch Hydrolyse des Beta-Laktam-Rings verstoffwechselt, wobei ein mikrobiologisch inaktiver Metabolit gebildet wird. *In-vitro* zeigt Meropenem im Vergleich zu Imipenem eine geringe Empfindlichkeit gegenüber einer Hydrolyse durch humane Dehydropeptidase-I (DHP-I). Die zusätzliche Gabe eines DHP-I-Hemmers ist nicht erforderlich.

Elimination

Meropenem wird hauptsächlich in unveränderter Form über die Nieren ausgeschieden; ungefähr 70 % (50-75 %) einer Dosis werden innerhalb von 12 Stunden als unveränderte Substanz ausgeschieden. Weitere 28 % werden als mikrobiologisch inaktiver Metabolit wiedergefunden. Nur etwa 2 % der Dosis werden über die Faeces eliminiert. Die gemessene renale *Clearance* und die Wirkung von Probenecid zeigen, dass Meropenem sowohl der Filtration als auch der tubulären Sekretion unterliegt. Die Kinetik von Meropenem verläuft bis zu einer Dosierung von 1 g linear.

Niereninsuffizienz

Bei renaler Insuffizienz ergaben sich höhere AUC-Werte und eine längere Halbwertszeit von Meropenem. Die AUC erhöhte sich im Vergleich zu gesunden Probanden ($CrCL > 80$ ml/min) 2,4fach bei Patienten mit mäßigen Funktionsstörungen ($CrCL$ 33-74 ml/min), 5fach bei schweren Funktionsstörungen ($CrCL$ 4-23 ml/min) und 10fach bei dialysepflichtigen Patienten ($CrCL < 2$ ml/min). Die AUC des mikrobiologisch inaktiven Metaboliten mit offenem Beta-Laktamring war bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen ebenfalls beträchtlich erhöht. Eine Dosierungsanpassung ist bei Patienten mit mäßigen und schweren Störungen der Nierenfunktion zu empfehlen (siehe Abschnitt 4.2).

Meropenem wird durch Hämodialyse eliminiert, wobei die *Clearance* während der Dialyse etwa 4-mal höher ist als bei Patienten mit Anurie.

Leberinsuffizienz

Eine Studie mit Patienten, die an einer alkoholinduzierten Zirrhose litten, zeigte nach wiederholter Gabe keinen Einfluss der Lebererkrankung auf die Pharmakokinetik von Meropenem.

Erwachsene Patienten

Pharmakokinetische Studien mit Patienten haben keine signifikanten Unterschiede zur Pharmakokinetik bei gesunden Probanden mit vergleichbarer Nierenfunktion gezeigt. Ein Populationsmodell mit Daten von 79 Patienten mit einer intraabdominellen Infektion oder Lungenentzündung zeigte eine Abhängigkeit des zentralen Verteilungsvolumens vom Körpergewicht und der *Clearance* von der Kreatinin-*Clearance* und vom Alter.

Kinder

Die Pharmakokinetik bei Kleinkindern und Kindern mit Infektionen, die Dosierungen von 10, 20 und 40 mg/kg erhielten, zeigte C_{max} -Werte, die in etwa denen von Erwachsenen nach Gabe von 500 mg-, 1000 mg- und 2000-mg-Dosierungen entsprachen. Vergleiche zeigten weiterhin eine konsistente Pharmakokinetik zwischen den Dosierungen sowie Halbwertzeiten, die denen bei Erwachsenen glichen, mit Ausnahme der jüngsten Kinder (< 6 Monate $t_{1/2}$ 1,6 Stunden). Die mittlere Meropenem-Clearance betrug 5,8 ml/min/kg (6-12 Jahre), 6,2 ml/min/kg (2-5 Jahre), 5,3 ml/min/kg (6-23 Monate) und 4,3 ml/min/kg (2-5 Monate). Etwa 60 % der Dosis werden innerhalb von 12 Stunden unverändert als Meropenem über den Urin ausgeschieden, weitere 12 % als dessen Metabolit. Meropenem-Konzentrationen im Liquor cerebrospinalis von Kindern die an Meningitis erkrankt sind liegen bei etwa 20 % der entsprechenden Plasmaspiegel, wobei es eine signifikante interindividuelle Variabilität gibt.

Die Pharmakokinetik von Optinem bei Neugeborenen die eine antiinfektive Behandlung benötigten zeigte bei einer mittleren Halbwertszeit von 2,9 Stunden eine größere Clearance bei Neugeborenen mit einem höheren chronologischen Alter oder Gestationsalter. Eine Monte-Carlo-Simulation, die auf einem Populations-PK-Modell beruhte, zeigte, dass ein Dosierungsschema von 20 mg/kg alle 8 Stunden bei 95 % der Frühgeborenen und 91 % der zum Termin Geborenen zu 60 % $T > \text{MHK}$ für *P. aeruginosa* führte.

Ältere Patienten

Pharmakokinetische Studien bei gesunden älteren Probanden (65-80 Jahre) zeigten eine Abnahme der Meropenem-Plasma-Clearance, die mit der altersbedingten Reduktion der Kreatinin-Clearance korreliert sowie eine geringere Reduktion der nicht-renalen Clearance. Eine Dosierungsanpassung ist bei älteren Patienten nicht notwendig, außer bei Fällen mäßiger bis schwerer Störungen der Nierenfunktion (siehe Abschnitt 4.2).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Untersuchungen an Tieren weisen darauf hin, dass Meropenem gut nierenverträglich ist. Histologische Befunde einer Schädigung der Nierentubuli gab es in einer Studie bei Mäusen und Hunden über 7 Tage nach einer Einmal-Dosis nur bei Dosierungen von 2000 mg/kg und mehr und bei Affen bei 500 mg/kg.

Meropenem wird vom Zentralnervensystem grundsätzlich gut vertragen. Wirkungen wurden in Studien zur akuten Toxizität an Nagetieren bei Dosierungen über 1000 mg/kg beobachtet.

Die intravenöse LD_{50} von Meropenem bei Nagetieren beträgt mehr als 2000 mg/kg.

In Studien mit wiederholten Dosierungen von bis zu 6 Monaten Dauer zeigten sich nur geringfügige Wirkungen, unter anderem ein Abfall der roten Blutkörperchen bei Hunden.

In einer konventionellen Testbatterie ergab sich kein Hinweis auf mutagenes Potenzial und in Studien an Ratten mit Dosierungen bis zu 750 mg/kg und bei Affen mit bis zu 360 mg/kg wurde kein Hinweis auf eine Reproduktionstoxizität oder ein teratogenes Potenzial gefunden.

Es gab keinen Hinweis auf eine erhöhte Empfindlichkeit juveniler Tiere gegenüber Meropenem im Vergleich zu erwachsenen Tieren. Die intravenöse Formulierung wurde in Tierstudien gut vertragen.

In Tierstudien zeigte der einzige Metabolit von Meropenem ein vergleichbares Toxizitätsprofil wie die Muttersubstanz.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Optinem 500 mg: Natriumcarbonat

Optinem 1 g: Natriumcarbonat

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre

Nach Herstellung der gebrauchsfertigen Lösung:

Anwendung als intravenöse Bolusinjektion

Eine Lösung zur Bolusinjektion wird hergestellt durch Auflösen des Arzneimittels in Wasser für Injektionszwecke zu einer Endkonzentration von 50 mg/ml.

Die chemische und physikalische Stabilität einer gebrauchsfertigen Lösung zur Bolusinjektion wurde bei bis zu 25 °C für 3 Stunden und bei Kühlung (2-8°C) für 12 Stunden nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel sofort verwendet werden, sofern nicht durch die Methode der Öffnung/Herstellung/Verdünnung dem Risiko für eine mikrobielle Verunreinigung vorgebeugt ist.

Sofern das zubereitete Arzneimittel nicht sofort verwendet wird, liegen die Aufbewahrungszeit und -bedingungen in der Verantwortung des Anwenders.

Anwendung als intravenöse Infusion

Eine Infusionslösung wird hergestellt durch Auflösen des Arzneimittels in 0,9%iger Natriumchloridlösung zur Infusion oder 5%iger Dextrose-Lösung zur Infusion zu einer Endkonzentration von 1 bis 20 mg/ml.

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Infusionslösung wurde bei Verwendung einer 0,9%igen Natriumchloridlösung bei 25 °C für 3 Stunden nachgewiesen oder 24 Stunden unter gekühlten Bedingungen (2-8 °C). Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel sofort verwendet werden, sofern nicht durch die Methode der Öffnung/Herstellung/Verdünnung dem Risiko für eine mikrobielle Verunreinigung vorgebeugt ist. Sofern das zubereitete Arzneimittel nicht sofort verwendet wird, liegen die Aufbewahrungszeit und -bedingungen in der Verantwortung des Anwenders.

Eine gebrauchsfertige Lösung des Produktes in 5%iger Dextrose-Lösung sollte sofort verwendet werden, Die gebrauchsfertige Lösung soll nicht gefroren werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

Die gebrauchsfertige Lösung nicht einfrieren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Optinem 500 mg

674 mg Pulver in einer 20-ml-Durchstechflasche aus Typ I Glas mit Stopfen (grauer Gummistopfen mit einer Aluminiumkappe)

Optinem 1 g

1348 mg Pulver in einer 30-ml-Durchstechflasche aus Typ I Glas mit Stopfen (grauer Gummistopfen mit einer Aluminiumkappe)

Die Arzneimittel werden in Packungen mit 1 oder 10 Durchstechflaschen angeboten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Injektion

Meropenem, das für die intravenöse Bolusinjektion verwendet wird, sollte mit sterilem Wasser für Injektionszwecke hergestellt werden.

Infusion

Zur intravenösen Infusion können Durchstechflaschen mit Meropenem direkt mit 0,9%igem Natriumchlorid oder 5%iger Dextroselösung zur Infusion zubereitet werden.

Jede Durchstechflasche ist zum einmaligen Gebrauch bestimmt.

Bei der Zubereitung der Lösung und bei der Anwendung sollten die gebräuchlichen aseptischen Techniken beachtet werden.

Die Lösung sollte vor Gebrauch geschüttelt werden.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

AstraZeneca Österreich GmbH, A-1030 Wien

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Optinem i.v. 500 mg – Trockenstechampullen: 1-20895

Optinem i.v. 1 g – Trockenstechampullen: 1-20896

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Optinem i.v. 500 mg – Trockenstechampullen, Optinem i.v. 1 g – Trockenstechampullen:
5. Mai 1995/5. Mai 2005

10. STAND DER INFORMATION

Jänner 2017

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten (NR)

VERFÜGBARE PACKUNGSGRÖSSEN IN ÖSTERREICH