ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Meropenem Ranbaxy 500 mg Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung

Meropenem Ranbaxy 1 g Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Meropenem Ranbaxy 500 mg Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung
Jede Durchstechflasche enthält Meropenem-Trihydrat entsprechend 500 mg wasserfreiem Meropenem.

Meropenem Ranbaxy 1 g Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung
Jede Durchstechflasche enthält Meropenem-Trihydrat entsprechend 1g wasserfreiem Meropenem.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Meropenem Ranbaxy 500 mg Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung
Jede 500 mg Durchstechflasche enthält 104 mg Natriumcarbonat entsprechend etwa 2,0 mmol Natrium (ungefähr 45 mg).

Meropenem Ranbaxy 1 g Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung
Jede 1 g Durchstechflasche enthält 208 mg Natriumcarbonat entsprechend etwa 4,0 mmol Natrium (ungefähr 90 mg).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung.

Weißes bis hellgelbes, kristallines Pulver.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Meropenem Ranbaxy ist angezeigt zur Behandlung der folgenden Infektionen bei Erwachsenen und Kindern über 3 Monaten (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1):

- Pneumonien, einschließlich ambulant erworbener sowie nosokomialer Pneumonien
- Broncho-pulmonale Infektionen bei zystischer Fibrose
- Komplizierte Harnwegsinfektionen
- Komplizierte intraabdominelle Infektionen
- Intra- und postpartale Infektionen
- Komplizierte Infektionen der Haut und der Weichteile
- Akute bakterielle Meningitis

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

Die offiziellen Leitlinien für den angemessenen Gebrauch von Antibiotika sollten beachtet werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die unten aufgeführten Tabellen enthalten allgemeine Empfehlungen zur Dosierung.

Bei der Bestimmung der Dosierung von Meropenem Ranbaxy und der Dauer der Behandlung sollten die Art der zu behandelnden 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. nosokomialen Infektionen durch *Pseudomonas aeruginosa* oder *Acinetobacter* spp.

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
Pneumonien, einschließlich ambulant erworbener sowie nosokomialer Pneumonien	500 mg oder 1 g
Broncho-pulmonale Infektionen bei zystischer Fibrose	2 g
Komplizierte Harnwegsinfektionen	500 mg oder 1 g
Komplizierte intraabdominelle Infektionen	500 mg oder 1 g
Intra- und postpartale Infektionen	500 mg oder 1 g
Komplizierte Infektionen der Haut und der Weichteile	500 mg oder 1 g
Akute bakterielle Meningitis	2 g
Behandlung von Fieberepisoden bei neutropenischen Patienten	1 g

Meropenem Ranbaxy wird üblicherweise als intravenöse Infusion über etwa 15 bis 30 Minuten verabreicht (siehe Abschnitte 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.

Nierenfunktionsstörung

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 Dosierungseinheit stützen.

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

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

Es gibt keine gesicherten Dosierungsempfehlungen für Patienten mit Peritonealdialyse.

Leberfunktionsstörung

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

Dosierung bei älteren Patienten

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

Kinder und Jugendliche

Kinder unter 3 Monaten:

Die Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern unter 3 Monaten wurde nicht untersucht und eine optimale Dosierung ist nicht erwiesen. Es liegen jedoch begrenzte Daten zur Pharmakokinetik vor, die auf eine Dosierung von 20 mg/kg alle 8 Stunden als angemessene Behandlung hindeuten (siehe Abschnitt 5.2).

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
Pneumonien, einschließlich ambulant erworbener sowie nosokomialer Pneumonien	10 oder 20 mg/kg
Broncho-pulmonale Infektionen bei zystischer Fibrose	40 mg/kg
Komplizierte Harnwegsinfektionen	10 oder 20 mg/kg
Komplizierte intraabdominale Infektionen	10 oder 20 mg/kg
Komplizierte Infektionen der Haut und der Weichteile	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 Ranbaxy wird üblicherweise als intravenöse Infusion über etwa 15 bis 30 Minuten verabreicht (siehe Abschnitte 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.

Hinweise zur Zubereitung der Lösung vor Verabreichung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Überempfindlichkeit gegen ein anderes Carbapenem-Antibiotikum.

Schwere Überempfindlichkeit (z.B. anaphylaktische Reaktion, schwere Hautreaktion) gegen andere 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.

Wie bei allen Betalaktam-Antibiotika sind schwerwiegende und fallweise tödlich verlaufende Überempfindlichkeitsreaktionen aufgetreten (siehe Abschnitte 4.3 und 4.8).

Patienten mit einer Überempfindlichkeitsreaktion gegen Carbapenem, Penicillin oder anderen Betalaktam-Antibiotika in der Anamnese, können auch auf Meropenem Ranbaxy überempfindlich reagieren. Vor Beginn einer Behandlung mit Meropenem Ranbaxy 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.

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

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

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

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

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

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

Meropenem Ranbaxy enthält Natrium.

Meropenem Ranbaxy 500 mg: Dieses Arzneimittel enthält etwa 2,0 mmol Natrium pro 500 mg Dosis, was bei Patienten unter natriumkontrollierter Diät berücksichtigt werden sollte.

Meropenem Ranbaxy 1,0 g: Dieses Arzneimittel enthält etwa 4,0 mmol Natrium pro 1 g Dosis, 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 resultiert in einem Anstieg der Halbwertszeit und der Plasmakonzentration von Meropenem. 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- bis 100-prozentiger Abfall des Valproinsäurespiegels innerhalb von etwa 2 Tagen. Aufgrund der Geschwindigkeit und des Ausmaßes des Abfalls wird die gleichzeitige Anwendung von Valproinsäure 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 Frauen 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 übergeht. 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 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.

4.8 Nebenwirkungen

In einer Auswertung von 4.872 Patienten, die 5.026 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 %).

Die in der Tabelle aufgeführten Nebenwirkungen mit der Häufigkeitskategorie „nicht bekannt“ wurden bei den 2.367 Patienten, die an klinischen Studien vor der Zulassung mit intravenöser

und intramuskulärer Gabe von Meropenem teilnahmen, nicht beobachtet. Sie wurden jedoch nach Markteinführung berichtet.

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 ($< 1/10.000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb der einzelnen Häufigkeitsgruppen werden die unerwünschten Nebenwirkungen nach absteigendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 1:

Organsystemklasse	Häufigkeit	Ereignis
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Gelegentlich	Orale und vaginale Candidosen
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Häufig	Thrombozythämie
	Gelegentlich	Eosinophilie, Thrombozytopenie, Leukopenie, Neutropenie
	Nicht bekannt	Agranulozytose, hämolytische Anämie
Erkrankungen des Immunsystems	Nicht bekannt	Angioödem, Anaphylaxie (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4)
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Kopfschmerzen
	Gelegentlich	Parästhesien
	Selten	Krampfanfälle (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Durchfall, Erbrechen, Übelkeit, Bauchschmerzen
	Nicht bekannt	Antibiotikaassoziierte Kolitis (siehe Abschnitt 4.4)
Leber- und Gallenerkrankungen	Häufig	Anstieg der Serumkonzentration der Transaminasen, Anstieg der alkalischen Phosphatase, Anstieg der Laktatdehydrogenase
	Gelegentlich	Anstieg des Bilirubinswertes
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig	Ausschlag, Juckreiz
	Gelegentlich	Urtikaria
	Nicht bekannt	Toxische epidermale Nekrolyse, Stevens-

Organsystemklasse	Häufigkeit	Ereignis
		Johnson-Syndrom, Erythema multiforme
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Gelegentlich	Anstieg des Kreatinins im Blut, Anstieg des Harnstoffs im Blut
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Entzündung, Schmerzen
	Gelegentlich	Thrombophlebitis
	Nicht bekannt	Schmerzen an der Injektionsstelle

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:

Österreich

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Inst. Pharmakovigilanz

Traisengasse 5

AT-1200 WIEN

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 Meropenem und dessen Metaboliten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antibiotika zur systemischen Anwendung, Carbapeneme,
ATC-Code: J01DH02

Wirkmechanismus

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

Verhältnis Pharmakokinetik/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-Grenzwerte für Meropenem gemäß EUCAST (06.05.2009, v. 3.1)

Erreger	empfindlich (S) (mg/l)	resistent (R) (mg/l)
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 2	> 8
<i>Pseudomonas</i>	≤ 2	> 8
<i>Acinetobacter</i>	≤ 2	> 8
<i>Streptococcus</i> -Gruppen A, B, C, G	≤ 2	> 2
<i>Streptococcus pneumoniae</i> 1	≤ 2	> 2
Andere Streptokokken	2	2
<i>Enterococcus</i>	--	--
<i>Staphylococcus</i> 2	Fußnote 3	Fußnote 3
<i>Haemophilus influenzae</i> 1 und <i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 2	> 2
<i>Neisseria meningitidis</i> 2,4	$\leq 0,25$	$> 0,25$

Erreger	empfindlich (S) (mg/l)	resistent (R) (mg/l)
Grampositive Anaerobier	≤ 2	> 8
Gramnegative Anaerobier	≤ 2	> 8
Speziesunabhängige Grenzwertkonzentrationen ⁵	≤ 2	> 8

1 Grenzwerte von Meropenem für *Streptococcus pneumoniae* und *Haemophilus influenzae* betragen bei Meningitis 0,25 mg/l
2 Stämme mit MHK-Werten über der S/I-Grenzwertkonzentration sind 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 (in Kursiv-Schrift) keinen Beweis für ein klinisches Ansprechen gibt, sollten sie als resistent bezeichnet werden.
3 Die Methicillin-Empfindlichkeit von Staphylokokken lässt Rückschlüsse auf eine Meropenem-Empfindlichkeit zu.
4 Die Grenzwerte für *Neisseria meningitidis* beziehen sich nur auf Meningitis.
5 Speziesunabhängige Grenzwerte wurden hauptsächlich über PK/PD-Daten definiert. Sie sind unabhängig von der Verteilung von MHK-Werten bei einzelnen Spezies. Sie werden für Spezies verwendet, die nicht in der Tabelle oder den Fußnoten erwähnt werden.
-- = Empfindlichkeitsprüfungen werden nicht empfohlen, da sich die Spezies für eine Behandlung mit diesem Arzneimittel kaum anbietet.

Die Prävalenz erworbener Resistenzen kann bei bestimmten Spezies geographisch variieren und sich mit der Zeit verändern, weshalb lokale Resistenzdaten wünschenswert sind, insbesondere bei der Behandlung schwerer Infektionen. Falls nötig, muss Expertenrat eingeholt werden, wenn die lokale Prävalenz der Resistenz derart ist, dass die Nützlichkeit des Wirkstoffes bei zumindest manchen Infektionsarten fraglich ist.

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

Allgemein empfindliche Spezies

Grampositive Anaerobier

Enterococcus faecalis §

Staphylococcus aureus (nur Methicillin-empfindliche Stämme) £

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

Streptococcus agalactiae (Gruppe B)

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

Streptococcus pneumoniae

Streptococcus pyogenes (Gruppe A)

Gramnegative Anaerobier

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

Spezies, bei denen eine erworbene Resistenz ein Problem sein könnte

Grampositive Anaerobier

Enterococcus faecium § †

Gramnegative Anaerobier

Acinetobacter-Spezies
Burkholderia cepacia
Pseudomonas aeruginosa

Inhärent resistente Erreger

Gramnegative Anaerobier

Stenotrophomonas maltophilia
Legionella-Spezies

Andere Mikroorganismen

Chlamydophila pneumoniae
Chlamydophila psittaci
Coxiella burnetii
Mycoplasma pneumoniae

§Spezies, die eine natürliche mittlere Empfindlichkeit aufweisen.

‡Alle Methicillin-resistenten *Staphylokokken* sind resistent gegenüber Meropenem.

† Resistenzrate ≥ 50 % in einem oder mehreren Staaten der EU.

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.

Biotransformation

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.

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) 2,4-fach bei Patienten mit mäßigen Funktionsstörungen ($CrCL$ 33-74 ml/min), 5-fach bei schweren Funktionsstörungen ($CrCL$ 4-23 ml/min) und 10-fach bei dialysepflichtigen Patienten ($CrCL < 2$ ml/min). Die AUC des mikrobiologisch inaktiven Metaboliten mit offenem Beta-Laktam-Ring war bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen ebenfalls beträchtlich erhöht. Eine Dosisanpassung 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 und Jugendliche

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 Halbwertszeiten, 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 Meropenem 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 > 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 bei Mäusen und Hunden nach

einer Einmal-Dosis nur bei Dosierungen von 2000 mg/kg und mehr und bei Affen bei 500 mg/kg in einer Studie über 7 Tage.

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 LD₅₀ 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.

Bei einer orientierenden Studie an Affen kam es bei Dosierungen von 500 mg/kg zu einer höheren Inzidenz von Aborten.

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 tierexperimentellen Studien zeigte der einzige Metabolit von Meropenem ein vergleichbares Toxizitätsprofil wie die Muttersubstanz.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Meropenem Ranbaxy 500 mg Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung:
wasserfreies Natriumcarbonat

Meropenem Ranbaxy 1 g Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung: wasserfreies Natriumcarbonat

6.2 Inkompatibilitäten

Das 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:

Die rekonstituierten Lösungen zur intravenösen Injektion oder Infusion sollten sofort verwendet werden. Der Zeitraum zwischen dem Beginn Rekonstitution und dem Ende der intravenösen Injektion oder Infusion sollte eine Stunde nicht überschreiten.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

Nicht über 25 °C lagern.

Die rekonstituierte Lösung nicht einfrieren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Meropenem Ranbaxy 500 mg Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung

Eine 30 ml Durchstechflasche (Typ I) mit grauem Bromobutyl-Gummistopfen (20 mm) und einem Flip-off-Verschluss (Polypropylen auf Aluminiumverschluss) in einem Umkarton.

Meropenem Ranbaxy 1 g Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung

Eine 40 ml Durchstechflasche (Typ I) mit grauem Bromobutyl-Gummistopfen (20 mm) und einem Flip-off-Verschluss (Polypropylen auf Aluminiumverschluss) in einem Umkarton.

Das Arzneimittel ist in Packungen mit 1 oder 10 Durchstechflaschen erhältlich.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den 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 zu einer Endkonzentration von 50 mg/ml hergestellt werden.

Infusion

Zur intravenösen Infusion können Durchstechflaschen mit Meropenem direkt mit Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) Lösung zur Infusion oder mit Glucoselösung 50 mg/ml (5 %) Lösung zur Infusion zu einer Endkonzentration von 1 bis 20 mg/ml 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 beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Basics GmbH
Hemmelrather Weg 201
51377 Leverkusen
Deutschland

Tel.: +49 (0)214-40399-0
Fax: +49 (0)214-40399-199
E-Mail: info@ranbaxy.de

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Meropenem Ranbaxy 500 mg Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung: 1-29872

Meropenem Ranbaxy 1 g Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung: 1-29873

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 02.12.2010

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 30.07.2013

10. STAND DER INFORMATION

August 2013

VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.