

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Meropenem Sandoz GmbH 1000 mg - Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche enthält Meropenemtrihydrat entsprechend 1 g wasserfreiem Meropenem.

Sonstige(r) Bestandteil(e) mit bekannter Wirkung:

Jede Durchstechflasche enthält 90 mg Natrium.

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 ist indiziert zur Behandlung der folgenden Infektionen bei Erwachsenen und Kindern ab 3 Monaten (siehe Abschnitt 4.4 und 5.1):

- Schwere Pneumonien, einschließlich nosokomialer und Beatmungspneumonien
- Bronchopulmonale Infektionen bei zystischer Fibrose
- Komplizierte Harnwegsinfektionen
- Komplizierte intraabdominelle Infektionen
- Intra- und postpartale Infektionen
- Komplizierte Infektionen der Haut und der Weichteile
- Akute bakterielle Meningitis
- Zur Behandlung von Patienten mit Bakteriämie, die im Zusammenhang mit einer der oben genannten Infektionen auftritt, oder bei der ein entsprechender Verdacht besteht

Meropenem kann zur Behandlung von neutropenischen Patienten mit Fieber verwendet werden, wenn der Verdacht besteht, dass das Fieber auf eine bakterielle Infektion zurückzuführen ist.

Zur Behandlung von Patienten mit Bakteriämie, die in Zusammenhang mit einer der oben genannten Infektionen auftritt oder bei der ein entsprechender Zusammenhang vermutet wird.

Die offiziellen Richtlinien für die angemessene Anwendung von Antibiotika sind zu beachten.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die unten aufgeführten Tabellen enthalten allgemeine Empfehlungen zur Dosierung.

Bei der Bestimmung der zu verabreichenden Dosis Meropenem und der Dauer der Behandlung ist die zu behandelnde Infektion, ihr Schweregrad und das Ansprechen auf die Therapie zu berücksichtigen.

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

Bei der Behandlung von Patienten mit Niereninsuffizienz sind zusätzliche Berücksichtigungen bei der Dosierung erforderlich (siehe weiter unten).

Erwachsene und Jugendliche

Infektion	Zu verabreichende Dosis alle 8 Stunden
Schwere Pneumonie, einschließlich nosokomialer und Beatmungspneumonie	500 mg oder 1 g
Bronchopulmonale 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 neutropenischer Patienten mit Fieber	1 g

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

Alternativ können Dosen 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, ist die Dosis bei Erwachsenen und Jugendlichen, wie unten aufgeführt, anzupassen. Es liegen begrenzte Daten vor, die eine Anwendung dieser Dosisanpassungen für eine 2g-Dosis unterstützen.

Kreatinin-Clearance (ml/min)	Dosis (basierend auf einer Dosiseinheit von 500 mg, 1 g oder 2 g, siehe Tabelle oben)	Häufigkeit
---------------------------------	---	------------

26–50	Eine Dosiseinheit	alle 12 Stunden
10–25	1/2 Dosiseinheit	alle 12 Stunden
<10	1/2 Dosiseinheit	alle 24 Stunden

Meropenem wird durch Hämodialyse und Hämofiltration eliminiert. Die benötigte Dosis ist nach Beendigung der Hämodialyse zu verabreichen.

Es gibt keine festgelegten Dosisempfehlungen für Patienten mit Peritonealdialyse.

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit Leberfunktionsstörung 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.

Kinder und Jugendliche

Kinder unter 3 Monaten

Die Sicherheit und Wirksamkeit des Arzneimittels bei Kindern unter 3 Monaten wurde nicht untersucht und ein optimales Dosierungsschema 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 (siehe Abschnitt 5.2).

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

Die empfohlenen Dosierungsschemata sind in der folgenden Tabelle angegeben:

Infektion	Zu verabreichende Dosis alle 8 Stunden
Schwere Pneumonie, einschließlich nosokomialer und Beatmungspneumonie	10 oder 20 mg/kg
Bronchopulmonale 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 neutropenischer Patienten mit Fieber	20 mg/kg

Kinder mit einem Körpergewicht über 50 kg

Es ist die Erwachsenenendosis anzuwenden.

Für Kinder mit einer Nierenfunktionsstörung liegen keine Erfahrungen vor.

Art der Anwendung

Meropenem wird üblicherweise als intravenöse Infusion über etwa 15 bis 30 Minuten (siehe

Abschnitt 6.2, 6.3 und 6.6) verabreicht. Alternativ können Meropenem-Dosen von bis zu 20 mg/kg als eine intravenöse Bolusinjektion über ca. 5 Minuten verabreicht werden. Es liegen nur begrenzte Daten zur Sicherheit der Anwendung einer 40mg/kg Bolusinjektion bei Kindern vor.

Für Anweisungen zur Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels vor der Applikation, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

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

Überempfindlichkeit gegen andere Antibiotika vom Carbapenem-Typ.

Schwere Überempfindlichkeit (z. B. anaphylaktische Reaktion, schwere Hautreaktion) gegen jede andere Art von Beta-Lactam-Antibiotika (z. B. Penicilline oder Cephalosporine).

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 gegen andere Antibiotika und dem Risiko der Selektion Carbapenem-resistenter Bakterien abgewogen werden, ob diese Therapie angemessen ist.

Enterobacteriaceae-, Pseudomonas aeruginosa- und Acinetobacter spp.-Resistenzen

Die Häufigkeit des Auftretens von gegen Peneme resistenten *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* und *Acinetobacter* spp. ist in der Europäischen Union sehr unterschiedlich. Die verschreibenden Ärzte sollten den lokalen Resistenzstatus dieser Bakterien gegen Peneme berücksichtigen.

Überempfindlichkeitsreaktionen

Wie für alle Betalactam-Antibiotika wurden schwerwiegende und gelegentlich tödlich verlaufende Überempfindlichkeitsreaktionen berichtet (siehe Abschnitt 4.3 und 4.8).

Patienten mit einer Überempfindlichkeitsreaktion gegen Carbapeneme, Penicilline oder andere Betalactam-Antibiotika in der Anamnese, können auch auf Meropenem überempfindlich reagieren. Vor Beginn einer Behandlung mit Meropenem sollten frühere aufgetretene Überempfindlichkeitsreaktionen gegen Betalactam-Antibiotika konkret in Erfahrung gebracht werden.

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

Antibiotika-assoziierte Kolitis

Es wurde, wie bei fast allen Antibiotika, auch bei Meropenem 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 Erwägung zu ziehen, bei denen während oder nach der Verabreichung von Meropenem eine Diarrhö auftritt (siehe Abschnitt 4.8). Ein Absetzen der Therapie mit Meropenem und die Einleitung einer gegen *Clostridium difficile* gerichteten Behandlung sind in Erwägung zu ziehen. Peristaltikhemmende Arzneimittel dürfen nicht gegeben werden.

Krampfanfälle

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

Überwachung der Leberfunktion

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

Anwendung bei Patienten mit Lebererkrankungen: Bei Patienten mit vorbestehender Lebererkrankung sollte während der Behandlung mit Meropenem die Leberfunktion überwacht werden. Es ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 4.2).

Serokonversion bei direktem Antihumanglobulintest (Coombs-Test)

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

Gleichzeitige Anwendung mit Valproinsäure/Natriumvalproat/Valpromid

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

Meropenem Sandoz GmbH enthält Natrium.

Dieses Arzneimittel enthält ca. 90 mg Natrium pro 1000-mg-Dosis. Dies entspricht 4,5% der von der WHO empfohlenen maximalen täglichen Dosis von 2 g für einen Erwachsenen.

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 Blutspiegel von Valproinsäure wurde beobachtet, wenn gleichzeitig Carbapeneme angewendet werden. Daraus resultiert ein 60–100%iger Abfall des Valproinsäurespiegels innerhalb von etwa 2 Tagen. Aufgrund des schnellen Einsetzens 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. Eine häufigere INR-Überwachung bei Patienten mit oraler Antikoagulation während und kurz nach Beendigung der Behandlung mit Antibiotika ist anzuraten.

Kinder und Jugendliche

Wechselwirkungsstudien wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Meropenem bei Schwangeren vor.

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

Aus Vorsichtsgründen ist es vorzuziehen, eine Anwendung von Meropenem während der Schwangerschaft zu vermeiden.

Stillzeit

Es gibt Berichte über die Ausscheidung kleiner Mengen Meropenem in die menschliche Muttermilch. Meropenem sollte nicht bei stillenden Frauen angewendet werden, es sei denn, der mögliche Nutzen für die Mutter rechtfertigt das mögliche Risiko für den Säugling.

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. Dessen ungeachtet 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 %).

Tabellarisches Risiko von Nebenwirkungen

In der folgenden Tabelle sind alle Nebenwirkungen nach Systemorganklassen und Häufigkeit geordnet 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 ($< 1/10.000$); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 1

Systemorganklasse	Häufigkeit	Ereignis
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Gelegentlich	Orale und vaginale Candidosen
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Häufig	Thrombozytose
	Gelegentlich	Eosinophilie, Thrombozytopenie, Leukopenie, Neutropenie, Agranulozytose, hämolytische Anämie
Erkrankungen des	Gelegentlich	Angioödem, Anaphylaxie (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4)

Immunsystems		
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Kopfschmerzen
	Gelegentlich	Parästhesie
	Selten	Krampfanfälle (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Durchfall, Erbrechen, Übelkeit, Bauchschmerzen
	Gelegentlich	Antibiotika-assoziierte Kolitis (siehe Abschnitt 4.4)
Leber- und Gallenerkrankungen	Häufig	Erhöhte Transaminasen, Anstieg der alkalischen Phosphatase im Blut, Anstieg der Laktatdehydrogenase im Blut
	Gelegentlich	Erhöhte Bilirubinwerte im Blut
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig	Hautausschlag, Juckreiz
	Gelegentlich	Urtikaria, toxische epidermale Nekrolyse, Stevens-Johnson-Syndrom, Erythema multiforme.
	Nicht bekannt	Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischer Beteiligung (DRESS-Syndrom)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Gelegentlich	Erhöhte Kreatininwerte im Blut, erhöhte Harnstoffwerte im Blut
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Entzündung, Schmerzen
	Gelegentlich	Thrombophlebitis, Schmerzen an der Injektionsstelle

Kinder und Jugendliche

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

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 Abschnitt 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 für den systemischen Gebrauch, Carbapeneme, ATC-Code: J01DH02

Wirkmechanismus

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

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

Ähnlich wie bei anderen Betalactam-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-Lactamasen, die Carbapeneme 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 und/oder Effluxpumpen zustande kommt.

Breakpoints (Grenzwerte)

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 (2013-02-11, v. 3.1)

Organismus	Empfindlich (S) (mg/l)	Resistent (R) (mg/l)
	≤ 2	> 8
<i>Enterobacterales</i>		
<i>Pseudomonas spp.</i>	≤ 2	> 8
<i>Acinetobacter spp.</i>	≤ 2	> 8
<i>Streptococcus</i> -Gruppen A, B, C, G	Anmerkung 6	Anmerkung 6

<i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹	≤2	>2
Streptokokken der Viridansgruppe ²	≤2	>2
<i>Staphylococcus spp.</i>	Anmerkung 3	Anmerkung 3
<i>Haemophilus influenzae</i> ¹	≤2	>2
<i>Moraxella catarrhalis</i> ²	≤2	>2
<i>Neisseria meningitidis</i> ^{2,4}	≤0,25	>0,25
Gram-positive Anaerobier außer <i>Clostridium difficile</i>	≤2	>8
Gram-negative Anaerobier	≤2	>8
<i>Listeria monocytogenes</i>	≤0,25	>0,25
Speziesunabhängige Grenzwertkonzentrationen ⁵	≤2	>8

¹Grenzwerte von Meropenem für *Streptococcus pneumoniae* und *Haemophilus influenza* betragen bei Meningitis 0,25 mg/l (empfindlich) und 1 mg/ml (resistent).

² Nicht empfindliche Isolate 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.³Die Cefoxitin-Empfindlichkeit von *Staphylokokken* lässt Rückschlüsse auf eine Carbapenem-Empfindlichkeit zu.

⁴Die Grenzwerte beziehen sich nur auf Meningitis.

⁵Speziesunabhängige 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.

⁶Die Benzylpenicillinempfindlichkeit der Streptococcus Gruppen A, B, C und G gegenüber Carbapenem 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 ausgewählten Arten geografisch und zeitlich variieren und lokale Informationen zur Resistenz sind wünschenswert, besonders bei der Behandlung schwerwiegender Infektionen. Erforderlichenfalls ist Expertenrat einzuholen, wenn die örtliche Prävalenz der Resistenz derart ist, dass die Nützlichkeit des Wirkstoffs zumindest bei einigen Arten von Infektionen fraglich ist.

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

Üblicherweise empfindliche Spezies

Gram-positive Aerobier

Enterococcus faecalis^{\$} -

Staphylococcus aureus (Methicillin-empfindlich)[£] -

Staphylococcus Spezies (Methicillin-empfindlich) einschließlich *Staphylococcus epidermidis*

Streptococcus agalactiae (Gruppe B)
Streptococcus milleri Gruppe (*S. anginosus*, *S. constellatus* und *S. intermedius*)
Streptococcus pneumoniae
Streptococcus pyogenes (Gruppe A)

Gram-negative 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

Gram-positive Anaerobier

Clostridium perfringens
Peptoniphilus asaccharolyticus
Peptostreptococcus Spezies (einschließlich *P. micros*, *P. anaerobius*, *P. magnus*)

Gram-negative Anaerobier

Bacteroides caccae
Bacteroides fragilis-Gruppe
Prevotella bivia
Prevotella disiens

Spezies, bei denen erworbene Resistenzen problematisch sein können

Gram-positive Aerobier

Enterococcus faecium^{\$†}

Gram-negative Aerobier

Acinetobacter-Spezies
Burkholderia cepacia
Pseudomonas aeruginosa

Von Natur aus resistente Organismen

Gram-negative Aerobier

Stenotrophomonas maltophilia
Legionella-Spezies

Andere Keime

Chlamydophila pneumoniae
Chlamydophila psittaci
Coxiella burnetii
Mycoplasma pneumoniae

^{\$} Spezies, die eine natürliche mittlere Empfindlichkeit aufweisen.

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

† Resistenzrate ≥ 50 % in einem oder mehreren EU-Mitgliedstaat(en)

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 Plasmahalbwertszeit von Meropenem etwa 1 Stunde; das mittlere Verteilungsvolumen liegt bei etwa 0,25 l/kg (11–27 l). Die mittlere Clearance beträgt 287 ml/min bei 250 mg und fällt bei einer Dosis von 2 g auf 205 ml/min ab. Intravenös über 30 Minuten verabreichte Dosierungen von 500, 1000 und 2000 mg ergeben mittlere $C_{\max}$ -Werte 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: einschließlich Lunge, Bronchialsekret, Galle, Liquor cerebrospinalis, gynäkologische Gewebe, Haut, Faszien, Muskeln und peritoneale Exsudate.

Biotransformation

Meropenem wird durch Hydrolyse des Beta-Lactam-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 ($\text{CrCL} > 80$ ml/min) 2,4-fach bei Patienten mit mäßigen Funktionsstörungen ($\text{CrCL} 33\text{--}74$ ml/min), 5-fach bei schweren Funktionsstörungen ($\text{CrCL} 4\text{--}23$ ml/min) und 10-fach bei Hämodialyse-Patienten ($\text{CrCL} < 2$ ml/min). Die AUC des mikrobiologisch inaktiven Metaboliten mit offenem Beta-Lactam-Ring war bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen ebenfalls beträchtlich erhöht. Eine Dosisanpassung wird bei Patienten mit mäßigen und

schweren Störungen der Nierenfunktion empfohlen (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 Dosen von 10, 20 und 40 mg/kg erhielten, zeigte $C_{\max}$ -Werte, die etwa denen von Erwachsenen nach Gabe von 500 mg, 1000 mg und 2000 mg-Dosen entsprachen. Vergleiche zeigten weiterhin eine konsistente Pharmakokinetik zwischen den Dosen 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 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 Termingeborenen zu 60 % $T > \text{MHK}$ für *P. aeruginosa* führte.

Ältere Menschen

Pharmakokinetische Studien bei gesunden älteren Probanden (65–80 Jahre) zeigten eine Abnahme der 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 erforderlich, außer bei Fällen mit mäßigen bis schweren Störungen der Nierenfunktion (siehe Abschnitt 4.2).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Tierexperimentelle Studien zeigen, 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 Einmaldosis nur bei Dosen von 2000 mg/kg und mehr und bei Affen bei 500 mg/kg.

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

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

In Studien mit wiederholter Gabe 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 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 gegen 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.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumcarbonat, wasserfrei

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

3 Jahre

Nach Rekonstitution:

Anwendung als intravenöse Bolusinjektion

Eine Lösung zur Bolusinjektion wird hergestellt durch Auflösen des Pulvers in sterilem Wasser für Injektionszwecke zu einer Endkonzentration von 50 mg/ml. Die chemische und physikalische Stabilität einer gebrauchsfertigen Lösung zur Bolusinjektion wurde für 3 Stunden bei bis zu 25 °C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel sofort verwendet werden, sofern nicht durch die Methode der Öffnung/Rekonstitution/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 Pulvers in entweder 0,9% - Natriumchlorid-Infusionslösung oder 5% - Dextrose (Glukose)-Infusionslösung zu einer Endkonzentration von 1 bis 20 mg/ml. Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Infusionslösung mit 0,9% - Natriumchlorid-Infusionslösung wurde für 3 Stunden bei bis zu 25 °C oder 12 Stunden bei gekühlten Bedingungen (2 °C – 8 °C) nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel sofort verwendet werden, sofern nicht durch die Methode der Öffnung/Rekonstitution/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.

Rekonstituierte Lösung des Produktes in 5% - Dextrose (Glukose)-Lösung sollte sofort verwendet werden.

Die rekonstituierten Lösungen sollten nicht eingefroren werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Lagerungsbedingungen nach Rekonstitution siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Meropenem Sandoz GmbH 1000 mg ist verpackt in einer 30 ml Durchstechflasche aus Borosilikatglas (Typ I) mit einem Chlorbutylgummistopfen (Typ I) und einer roten 20 mm Flipoff-Aluminium-Kunststoff-Kappe in einer Faltschachtel.

Das Arzneimittel steht in Packungsgrößen von 1 oder 10 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

Injektion

Meropenem, das für die intravenöse Bolusinjektion verwendet wird, ist mit sterilem Wasser für Injektionszwecke zu einer Endkonzentration von 50 mg/ml herzustellen.

Infusion

Zur intravenösen Infusion können Durchstechflaschen mit Meropenem direkt mit 0,9%igem Natriumchlorid oder 5%iger Dextrose(Glukose)lösung zur Infusion zu einer Endkonzentration von 1 bis 20 mg/ml rekonstituiert werden.

Jede Durchstechflasche ist ausschließlich zum Einmalgebrauch bestimmt.

Bei der Zubereitung und Verabreichung der Lösung sind die üblichen aseptischen Techniken anzuwenden.

Gut schütteln bis sich der Inhalt der Durchstechflasche vollständig gelöst hat. Nur klare Lösungen ohne Partikel dürfen verwendet werden.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Sandoz GmbH, 6250 Kundl, Österreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Z.Nr.: 136121

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 04.05.2015

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2018

REZEPTPFLICHT/ APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.