

## ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Meropenem AptaPharma 500 mg Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung  
Meropenem AptaPharma 1000 mg Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung  
Meropenem AptaPharma 2000 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

#### Meropenem AptaPharma 500 mg:

Jede Durchstechflasche enthält Meropenem-Trihydrat entsprechend 500 mg Meropenem.

#### Meropenem AptaPharma 1000 mg:

Jede Durchstechflasche enthält Meropenem-Trihydrat entsprechend 1000 mg Meropenem.

#### Meropenem AptaPharma 2000 mg:

Jede Durchstechflasche enthält Meropenem-Trihydrat entsprechend 2000 mg Meropenem.

#### Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Durchstechflasche Meropenem AptaPharma 500 mg enthält 104 mg Natriumcarbonat entsprechend 45 mg (1,96 mmol) Natrium.

Jede Durchstechflasche Meropenem AptaPharma 1000 mg enthält 208 mg Natriumcarbonat entsprechend 90 mg (3,92 mmol) Natrium.

Jede Durchstechflasche Meropenem AptaPharma 2000 mg enthält 416 mg Natriumcarbonat entsprechend 180 mg (7,85 mmol) Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung

Weißes bis gelbliches, kristallines Pulver.

Die Lösung hat einen pH-Wert im Bereich von 7,3 bis 8,3.

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

Meropenem AptaPharma ist angezeigt zur Behandlung der folgenden Infektionen bei Erwachsenen und Kindern älter als 3 Monate (siehe Abschnitte 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

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

Behandlung von Patienten mit Bakteriämie, welche im Zusammenhang, oder mutmaßlichem Zusammenhang, mit einer der oben aufgelisteten Infektionen auftritt.

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

## 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

### Dosierung

Die unten aufgeführten Tabellen enthalten allgemeine Empfehlungen zur Dosierung.

Bei der Bestimmung der Dosierung von Meropenem und der Dauer der Behandlung ist die Art, der zu behandelnden Infektion, ihr Schweregrad und das Ansprechen auf die Therapie zu berücksichtigen.

Eine Dosierung von bis zu 2000 mg 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. bei Infektionen durch weniger empfindliche Bakterienspezies (z. B. *Enterobacterales*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp.) oder sehr schweren 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 1000 mg
Broncho-pulmonale Infektionen bei zystischer Fibrose	2000 mg
Komplizierte Infektionen der Nieren und ableitenden Harnwege	500 mg oder 1000 mg
Komplizierte intraabdominelle Infektionen	500 mg oder 1000 mg
Intra- und postpartale Infektionen	500 mg oder 1000 mg
Komplizierte Haut- und Weichteilinfektionen	500 mg oder 1000 mg
Akute bakterielle Meningitis	2000 mg
Behandlung von Fieberepisoden bei neutropenischen Patienten	1000 mg

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

Alternativ können Dosierungen bis zu 1000 mg als intravenöse Bolusinjektion über etwa 5 Minuten verabreicht werden. Es liegen nur begrenzte Daten zur Sicherheit der Anwendung einer intravenösen 2000-mg-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 Dosierungsanpassungen für eine 2000-mg-Dosis stützen.

<b>Kreatinin-Clearance (ml/min)</b>	<b>Dosis</b> (basierend auf einer „Dosierungseinheit“ von 500 mg, 1000 mg oder 2000 mg, siehe oben angeführte Tabelle)	<b>Dosierungshäufigkeit</b>
26-50	1 Dosierungseinheit	alle 12 Stunden
10-25	½ Dosierungseinheit	alle 12 Stunden
<10	½ Dosierungseinheit	alle 12 Stunden

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

Es gibt keine bewiesenen 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.

Kinder und Jugendliche

Kinder unter 3 Monaten

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Meropenem bei Kindern unter 3 Monaten wurde nicht bewiesen und eine optimale Dosierung wurde nicht ermittelt. Begrenzte Daten zur Pharmakokinetik deuten jedoch auf eine Dosierung von 20 mg/kg alle 8 Stunden als mögliche angemessene Behandlung hin (siehe Abschnitt 5.2).

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

Die empfohlenen Dosierungen sind in der untenstehenden Tabelle zusammengestellt:

<b>Infektion</b>	<b>Dosis, alle 8 Stunden zu verabreichen</b>
Schwere Pneumonien, einschließlich krankenhaus- oder beatmungsassoziierte 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 ist die Erwachsenenendosis anzuwenden.

Für Kinder mit einer Nierenfunktionsstörung liegen keine Erfahrungen vor.

#### Art der Anwendung

Meropenem wird üblicherweise als intravenöse Infusion über etwa 15–30 Minuten verabreicht (siehe Abschnitte 6.2, 6.3 und 6.6). Alternativ können Meropenem-Dosierungen bis zu 20 mg/kg 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.

Nach Rekonstitution ist das Produkt eine klare, farblose bis gelbe Lösung.

Hinweise zur Rekonstitution/Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, 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) 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 geeigneten Antibiotika und Risiko für Selektion Carbapenem-resistenter Bakterien abgewogen werden, ob die Anwendung eines Carbapenem-Antibiotikums angemessen ist.

#### Enterobacterales, Pseudomonas aeruginosa und Acinetobacter spp Resistenzen

Resistenzen von *Enterobacterales*, *Pseudomonas aeruginosa* und *Acinetobacter* spp gegenüber Penemen variieren innerhalb der Europäischen Union. Verschreibende werden angewiesen die Verordnung von Penemen daher unter Berücksichtigung der lokalen Häufigkeit von Resistenzen dieser Bakterien gegenüber Penemen vorzunehmen.

#### Überempfindlichkeitsreaktion

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

Patienten mit einer bekannten Überempfindlichkeitsreaktion gegen Carbapeneme, Penicilline oder anderen Betalaktam-Antibiotika in der Anamnese, können auch auf Meropenem überempfindlich

reagieren. Vor Beginn einer Behandlung mit Meropenem sind frühere Überempfindlichkeitsreaktionen gegen Betalaktam-Antibiotika sorgfältig zu erfragen.

Bei Auftreten schwerer allergischer Reaktionen ist das Arzneimittel abzusetzen und angemessene Maßnahmen sind zu ergreifen. Im Zusammenhang mit einer Meropenem-Behandlung wurde über schwere arzneimittelinduzierte Hautreaktionen (SCARs), einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxischer epidermaler Nekrolyse (TEN), Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), Erythema multiforme (EM) und akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP) berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Wenn Anzeichen und Symptome, die diese Reaktionen vermuten lassen, auftreten, muss Meropenem sofort abgesetzt und eine alternative Behandlung in Betracht gezogen werden. Bei anderen Beta-Lactam-Antibiotika wurde über Überempfindlichkeitsreaktionen berichtet, die sich zum Kounis-Syndrom (akuter allergischer koronarer Arterienspasmus, der zu einem Herzinfarkt führen kann, siehe Abschnitt 4.8) entwickelten.

#### 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 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* sind in Betracht zu ziehen. Arzneimittel, die die Peristaltik unterdrücken, sollen nicht angewendet werden.

#### Krämpfe

Selten wurden während einer Behandlung mit Carbapenemen inkl. Meropenem Krämpfe berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

#### Engmaschige Überwachung der Leberfunktion

Die Leberfunktion ist während der Behandlung mit Meropenem engmaschig zu überprüfen, 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 ist während der Behandlung mit Meropenem die Leberfunktion zu überprüfen. Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich (siehe Abschnitt 4.2).

#### Direkter Antiglobulintest (Coombs-Test) Serokonversion

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 AptaPharma enthält Natrium.

Meropenem AptaPharma 500 mg: Dieses Arzneimittel enthält 45 mg Natrium pro Durchstechflasche, entsprechend 2,3% der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

Meropenem AptaPharma 1000 mg: Dieses Arzneimittel enthält 90 mg Natrium pro Durchstechflasche, entsprechend 4,5% der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

Meropenem AptaPharma 2000 mg: Dieses Arzneimittel enthält 180 mg Natrium pro Durchstechflasche, entsprechend 9,0 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

Die maximale Tagesdosis dieses Arzneimittels entspricht 27 % der von der WHO empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme.

Meropenem AptaPharma 2000 mg gilt als natriumreich. Dies ist insbesondere bei einer kochsalzarmen Diät zu berücksichtigen.

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

Es wurden keine spezifischen Arzneimittel Interaktionsstudien abgesehen von Probenecid durchgeführt.

Probenecid konkurriert mit Meropenem um die aktive tubuläre Sekretion und hemmt daher die renale Ausscheidung von Meropenem. Das führt zu einem Anstieg der Ausscheidungs-Halbwertszeit und der Plasmakonzentration von Meropenem verbunden. Bei der gleichzeitigen Verabreichung von Probenecid mit 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 sie gleichzeitig mit Carbapenem Agenzien angewendet wird. Daraus resultiert ein 60 – 100%iger Abfall des Valproinsäurespiegels innerhalb von etwa 2 Tagen. Aufgrund der rapiden Geschwindigkeit und des Ausmaßes des Abfalls wird die gleichzeitige Anwendung von Valproinsäure/Natriumvalproat/Valpromid mit Carbapenemen als nicht kontrollierbar angesehen und ist daher zu vermeiden (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 zugrundeliegenden 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. Es wird empfohlen die INR häufig während und kurz nach der gleichzeitigen Verabreichung von Antibiotika mit oralen Antikoagulanzen zu überprüfen.

##### Kinder und Jugendliche

Wechselwirkungsstudien wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

#### **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 betreffend die Reproduktionstoxizität schließen (siehe Abschnitt 5.3).

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

##### Stillzeit

Es gibt Berichte über den Übergang kleiner Mengen Meropenem in die menschliche Muttermilch. Meropenem ist nicht bei stillenden Frauen anzuwenden, es sei denn der potenzielle Nutzen rechtfertigt das potenzielle 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. Es ist jedoch beim Fahren und beim Bedienen von Maschinen zu berücksichtigen, dass über Kopfschmerzen, Parästhesien und Krampfanfälle bei der Anwendung von Meropenem berichtet wurde.

#### 4.8 Nebenwirkungen

##### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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 %).

##### Tabellarische Darstellung der Nebenwirkungen

In der nachfolgenden Tabelle sind alle Nebenwirkungen nach Systemorganklassen und Häufigkeit geordnet aufgeführt: Sehr häufig ( $\geq 1/10$ ); häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ); gelegentlich ( $\geq 1/1000$  bis  $< 1/100$ ); selten ( $\geq 1/10.000$  bis  $< 1/1000$ ); sehr selten ( $< 1/10000$ ); 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	Thrombozythämie
	Gelegentlich	Eosinophilie, Thrombozytopenie, Leukopenie, Neutropenie, Agranulozytose, hämolytische Anämie
Erkrankungen des Immunsystems	Gelegentlich	Angioödem, Anaphylaxie (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4)
Psychiatrische Erkrankungen	Selten	Delirium
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Kopfschmerzen
	Gelegentlich	Parästhesien
	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	Anstieg der Transaminasen, Anstieg der alkalischen Phosphatase im Blut, Anstieg der Laktatdehydrogenase im Blut
	Gelegentlich	Anstieg des Bilirubinwertes im Blut

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig	Ausschlag, Juckreiz (Pruritus)
	Gelegentlich	Urtikaria, toxische epidermale Nekrolyse, Stevens-Johnson-Syndrom, Erythema multiforme (siehe Abschnitt 4.4).
	Nicht bekannt	Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS Syndrom), akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP) (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen der Nieren- und Harnwege	Gelegentlich	Anstieg des Serum-Kreatinins und des Blut-Harnstoffs
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Entzündung, Schmerzen
	Gelegentlich	Thrombophlebitis, Schmerzen an der Injektionsstelle

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Kounis-Syndrom

Akutes Koronarsyndrom in Verbindung mit einer allergischen Reaktion (Kounis-Syndrom) wurde bei anderen Beta-Lactam-Antibiotika berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

#### Kinder und Jugendliche

Meropenem ist für die Anwendung bei Kindern älter als 3 Monate zugelassen. Basierend auf den begrenzten verfügbaren Daten, gibt es keinen Hinweis auf ein erhöhtes Nebenwirkungsrisiko bei Kindern. Alle Berichte sind in Übereinstimmung mit den bei Erwachsenen beobachteten Ereignissen.

#### **Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen**

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

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Trasengasse 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 ab. Symptomatische Behandlungen werden in Betracht gezogen.

Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion erfolgt eine rasche renale Eliminierung.

Hämodialyse entfernt 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 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 oder Effluxpumpen zustande kommt.

#### Grenzwerte der Empfindlichkeitstestung

Die Interpretationskriterien für die Empfindlichkeitstestung in der MHK (minimalen Hemmkonzentration) wurden vom Europäischen Ausschuss für die Untersuchung auf Antibiotikaempfindlichkeit (EUCAST) für Meropenem festgelegt und sind hier aufgeführt:

[https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints\\_en.xlsx](https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx)

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, ist, wenn nötig, Expertenrat einzuholen.

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

## **Im Allgemeinen empfindliche Erreger**

### Grampositive Aerobier

*Enterococcus faecalis*<sup>s</sup>

*Staphylococcus aureus* (nur Methicillin-empfindliche Stämme)<sup>f</sup>

*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 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*<sup>f†</sup>

### Gramnegative Aerobier

*Acinetobacter*-Spezies

*Burkholderia cepacia*

*Pseudomonas aeruginosa*

## **Inhärent resistente Erreger**

### Gramnegative Aerobier

*Stenotrophomonas maltophilia*  
Legionella-Spezies

#### Andere Mikroorganismen

*Chlamydomphila pneumoniae*

*Chlamydomphila psittaci*

*Coxiella burnetii*

*Mycoplasma pneumoniae*

§ Spezies, die eine natürliche mittlere Empfindlichkeit aufweisen.

£ Alle Methicillin-resistenten *Staphylococcii* sind resistent gegenüber Meropenem.

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

Maliasmus und Melioidose: Die Anwendung von Meropenem beim Menschen basiert auf In-vitro-Empfindlichkeitsdaten gegenüber *B. mallei* und *B. pseudomallei* sowie auf begrenzten Daten aus der humanen Anwendung. Der behandelnde Arzt hat bei der Behandlung von Maliasmus und Melioidose die nationalen und/oder internationalen Konsens-Dokumente zu berücksichtigen.

## **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<sub>max</sub>) von etwa 23, 49 bzw. 115 µg/ml; die entsprechenden AUC-Werte betragen 39,3; 62,3 sowie 153 µg·h/ml. Nach einer intravenös über 5 Minuten verabreichten Dosierung von 500 mg bzw. 1000 mg wurden C<sub>max</sub>-Werte von etwa 52 µg/ml bzw. 112 µg/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<sub>max</sub> 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-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 2.000-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 in einer Studie bei Mäusen und Hunden über 7 Tage nach einer Einmal-Dosis nur bei Dosierungen von 2.000 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 LD50 von Meropenem bei Nagetieren beträgt mehr als 2.000 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 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

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

Meropenem AptaPharma 500 mg: 4 Jahre

Meropenem AptaPharma 1000 mg: 4 Jahre

Meropenem AptaPharma 2000 mg: 3 Jahre

Nach Rekonstitution:

#### **Anwendung als intravenöse Bolusinjektion**

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

Die chemische und physikalische Gebrauchsstabilität der Lösung zur Bolusinjektion wurde bei für 3 Stunden bei bis zu 25°C oder für 12 Stunden unter gekühlten Bedingungen (2-8°C) nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht muss das Arzneimittel sofort verwendet werden, sofern nicht durch die Methode der Öffnung/Rekonstitution/Verdünnung das Risiko für eine mikrobielle Verunreinigung ausgeschlossen ist.

Wenn 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 entweder 9 mg/ml (0,9%) Natriumchlorid Infusionslösung oder 50 mg/ml (5%) Glukose (Dextrose) Infusionslösung bis zu einer Endkonzentration von 1 bis 20 mg/ml.

##### Meropenem AptaPharma 500 mg:

Die chemische und physikalische Gebrauchsstabilität der mit 9 mg/ml (0,9%) Natriumchlorid Lösung hergestellten Infusionslösung wurde für 6 Stunden bei 25°C oder für 24 Stunden unter gekühlten Bedingungen (2-8°C) nachgewiesen.

##### Meropenem AptaPharma 1000 mg:

Die chemische und physikalische Gebrauchsstabilität der mit 9 mg/ml (0,9%) Natriumchlorid Lösung hergestellten Infusionslösung wurde für 6 Stunden bei 25°C oder für 24 Stunden unter gekühlten Bedingungen (2-8°C) nachgewiesen.

##### Meropenem AptaPharma 2000 mg:

Die chemische und physikalische Gebrauchsstabilität der mit 9 mg/ml (0,9%) Natriumchlorid Lösung hergestellten Infusionslösung wurde für 3 Stunden bei 25°C oder für 24 Stunden unter gekühlten Bedingungen (2-8°C) nachgewiesen.

Die rekonstituierte Lösung des Arzneimittels in 50 mg/ml (5%) Glucose (Dextrose)-Lösung muss sofort verwendet werden.

Aus mikrobiologischer Sicht muss das Arzneimittel sofort verwendet werden, sofern nicht durch die Methode der Öffnung/Rekonstitution/Verdünnung das Risiko für eine mikrobielle Verunreinigung ausgeschlossen ist.

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

#### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Unter 30°C lagern.

Die rekonstituierte Lösung nicht einfrieren.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution/Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

#### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

##### Meropenem AptaPharma 500 mg:

Weißes bis blass gelbes, kristallines Pulver in einer 20 ml Durchstechflasche aus klarem farblosem Glas (Typ III) mit Stopfen (Brombutyl-Gummi mit einem Durchmesser von 20 mm) und einer violetten Flip-Off-Kappe (aus Plastik und Aluminium).

Meropenem AptaPharma 1000 mg:

Weißes bis blass gelbes, kristallines Pulver in einer 20 ml Durchstechflasche aus klarem farblosem Glas (Typ III) mit Stopfen (Brombutyl-Gummi mit einem Durchmesser von 20 mm) und einer grauen Flip-Off-Kappe (aus Plastik und Aluminium).

Meropenem AptaPharma 2000 mg:

Weißes bis blass gelbes, kristallines Pulver in einer 50 ml Durchstechflasche aus klarem, farblosem Glas (Typ I) mit Brombutylgummistopfen (Typ I) und einem grünen Flip-off-Verschluss (aus Polypropylen und Aluminium).

Das Arzneimittel steht in Packungsgrößen zu 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, muss mit sterilem Wasser für Injektionszwecke hergestellt werden.

### **Infusion**

Zur intravenösen Infusion kann eine Meropenem Durchstechflasche direkt mit 9 mg/ml (0,9%) Natriumchlorid oder 50 mg/ml (5%) Glucose (Dextrose) Infusionslösung zu einer finalen Konzentration von 1 bis 20 mg/ml rekonstituiert werden.

Jede Durchstechflasche ist nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt.

Bei der Zubereitung und Anwendung der Lösung müssen aseptische Standardtechniken angewendet werden.

Nach Rekonstitution ist das Produkt eine klare, farblose bis gelbe Lösung.

Die Lösung ist vor Gebrauch zu schütteln. Die Lösungen werden vor der Verabreichung visuell auf Partikel und Verfärbungen untersucht. Nur klare, farblose bis gelb gefärbte Lösungen ohne Partikel dürfen verwendet werden.

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

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Apta Medica Internacional d.o.o.  
Likozarjeva ul.6  
1000 Ljubljana  
Slowenien

## **8. ZULASSUNGSNUMMER**

Z.Nr.:

<u>Meropenem AptaPharma 500 mg:</u>	138111
<u>Meropenem AptaPharma 1000 mg:</u>	138110
<u>Meropenem AptaPharma 2000 mg:</u>	141388

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

Datum der Erteilung der Zulassung:

<u>Meropenem AptaPharma 500 mg:</u>	19.01.2018
<u>Meropenem AptaPharma 1000 mg:</u>	19.01.2018
<u>Meropenem AptaPharma 2000 mg:</u>	07.09.2022

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:

<u>Meropenem AptaPharma 500 mg:</u>	01.12.2022
<u>Meropenem AptaPharma 1000 mg:</u>	01.12.2022

## **10. STAND DER INFORMATION**

Mai 2025

### **REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT**

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.