Meropenem Noridem 500 mg Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede Durchstechflasche enthält Meropenem-Trihydrat entsprechend 500 mg wasserfreiem Meropenem.

Sonstige Bestandteile:

Jede 500-mg-Durchstechflasche enthält 104 mg Natriumkarbonat, das ca. 2,0 mEq Natrium (ca. 45 mg) entspricht.

Für die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung

Weißes bis hellgelbes Pulver.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

- Pneumonien, einschließlich ambulante erworbener sowie nosokomialer 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 Noridem kann zur Behandlung von neutropenischen Patienten mit Fieber, das vermutlich durch einebakterielle Infektion ausgelöst wurde, angewendet werden.

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

4.2 Dosierung, Art und Dauerder Anwendung

Die unten aufgeführten Tabellen enthalten allgemeine Empfehlungen zur Dosierung.

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

Eine Dosierung von bis zu 2 g dreimal täglich bei Erwachensenen 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 ambulanter oder nosokomialer Pneumonien	500 mg oder 1 g
Broncho-pulmonale Infektionen bei zystischer Fibrose	2 g
Komplizierte Infektionen der Nieren und ableitenden Harnwege	500 mg oder 1 g
Komplizierte intraabdominelle Infektionen	500 mg oder 1 g
Intra- und postpartale Infektionen	500 mg oder 1 g
Komplizierte Haut- und Weichteilinfektionen	500 mg oder 1 g
Akute bakterielle Meningitis	2 g
Behandlung von Fieberepisoden bei neutropenischen Patienten	1 g

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

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

Eingeschränkte Nierenfunktion

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

Kreatinin-Clearance (ml/min)	***Dosis (basierend auf einer Dosierungseinheit von 500 mg, 1 g oder 2 g alle 8 Stunden, wie oben angegeben)***	***Dosierungshäufigkeit***

26 – 50	1 Dosierungseinheit	alle 12 Stunden
10 – 25	½ Dosierungseinheit	alle 12 Stunden
< 10	½ Dosierungseinheit	alle 24 Stunden

Meropenem wird durch Hämodialyse und Hämofiltration eliminiert. Die benötigte Dosis sollte nach Beendigung der Hämodialyse verabreicht werden.
Es gibt keine gesicherten Dosisempfehlungen für Patienten mit Peritonealdialyse.

Eingeschränkte Leberfunktion

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

Dosierung bei älteren Patienten

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

Pädiatrische Patientengruppen

Kinder unter 3 Monaten

Die Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern unter 3 Monaten wurde nicht untersucht und eine optimale Dosierung wurde nicht ermittelt. Es liegen jedoch begrenzte Daten zur Pharmakokinetik vor, die auf eine Dosierung von 20 mg/kg alle 8 Stunden als angemessene Behandlung hindeuten (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 ambulanter und nosokomialer Pneumonien	10 oder 20 mg/kg
Broncho-pulmonale Infektionen bei zystischer Fibrose	40 mg/kg
Komplizierte Infektionen der Nieren und ableitenden Harnwege	10 oder 20 mg/kg
Komplizierte intraabdominelle Infektionen	10 oder 20 mg/kg
Komplizierte Haut- und Weichteilinfektionen	10 oder 20 mg/kg
Akute bakterielle Meningitis	40 mg/kg
Behandlung von Fieberepisoden bei neutropenischen Patienten	20 mg/kg

Kinder mit einem Körpergewicht über 50 kg

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

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der sonstigen Bestandteile.
Überempfindlichkeit gegenüber einem anderen Carbapenem-Antibiotikum.
Schwere Überempfindlichkeit (z. B. anaphylaktische Reaktion, schwere Hautreaktion) gegenüber anderen Betalaktam-Antibiotika (z. B. Penicillin oder Cephalosporinen).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei der Wahl von Meropenem zur Behandlung eines individuellen Patienten muss anhand verschiedener Faktoren wie Schwere der Infektion, Häufigkeit von Resistenzen gegenüber anderen Antibiotika und Risiko der Selektion Carbapenem-resistenter Bakterien abgewogen werden, ob diese Therapie angemessen ist.
Wie bei allen Betalaktam-Antibiotika sind schwerwiegende und gelegentlich tödlich verlaufende Überempfindlichkeitsreaktionen aufgetreten (siehe Abschnitt 4.3 und 4.8). Patienten mit einer Überempfindlichkeitsreaktion gegen Carbapenem, Penicillin oder anderen Betalaktam-Antibiotika in der Anamnese, können auch auf Meropenem überempfindlich reagieren. Vor Beginn einer Behandlung mit Meropenem sollten frühere Überempfindlichkeitsreaktionen gegen Betalaktam-Antibiotika sorgfältig erfragt werden.
Bei Auftreten schwerer allergischer Reaktionen sollte das Arzneimittel abgesetzt und es sollten angemessene Maßnahmen ergriffen werden.
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 sollten in Betracht gezogen werden. Arzneimittel, die die Peristaltik unterdrücken, sollten nicht angewendet werden.
Selten sind während einer Behandlung mit Carbapenemen inkl. Meropenem Krämpfe aufgetreten (siehe Abschnitt 4.8).
Die Leberfunktion sollte während der Behandlung mit Meropenem engmaschig überprüft werden, da das Risiko einer Lebertoxizität besteht (Leberfunktionsstörung mit Cholestase und Zytolyse) (siehe Abschnitt

4.8).
Anwendung bei Patienten mit einer Lebererkrankung: Bei Patienten mit vorbestehender Lebererkrankung sollte während der Behandlung mit Meropenem die Leberfunktion überprüft werden. Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich (siehe Abschnitt 4.2).
Ein direkter oder indirekter Coombs-Test kann während der Behandlung mit Meropenem positiv ausfallen.
Die gleichzeitige Anwendung von Meropenem und Valproinsäure/Natriumvalproat wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).
Meropenem Noridem Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung enthält Natrium.
Meropenem Noridem 500 mg Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung: Dieses Arzneimittel enthält ca. 2,0 mq Natrium pro 500 mg-Dosis, was bei Patienten, die eine natriumarme Diät befolgen, berücksichtigt werden muss.
Meropenem Noridem 1,0 g Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung: Dieses Arzneimittel enthält ca. 4,0 mq Natrium pro 1,0 g-Dosis, was bei Patienten, die eine natriumarme Diät befolgen, berücksichtigt werden muss.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Spezifische Interaktionsstudien wurden nur mit Probenecid durchgeführt.
Probenecid konkurriert mit Meropenem um die aktive tubuläre Sekretion und hemmt daher die renale Ausscheidung von Meropenem. Dies ist mit einem Anstieg der Halbwertszeit und der Plasmakonzentration von Meropenem verbunden. Bei der gleichzeitigen Verabreichung von Probenecid und Meropenem ist Vorsicht geboten.
Die mögliche Wirkung von Meropenem auf die Proteinbindung anderer Arzneimittel oder deren Metabolismus wurde nicht untersucht. Die Proteinbindung ist jedoch so gering, dass auf Basis dieses Mechanismus keine Wechselwirkungen mit anderen Substanzen zu erwarten sind.
Ein Absinken der Serumspiegel von Valproinsäure wurde beobachtet, wenn gleichzeitig Carbapeneme angewendet werden. Daraus resultiert ein 60 – 100%iger Abfall des Valproinsäurespiegels innerhalb von etwa 2 Tagen. Aufgrund der Geschwindigkeit und des Ausmaßes des Abfalls wird die gleichzeitige Anwendung von Valproinsäure und Meropenem als nicht kontrollierbar angesehen und sollte daher vermieden werden (siehe Abschnitt 4.4).

Orale Antikoagulanzien

Die gleichzeitige Verabreichung von Antibiotika mit Warfarin kann die gerinnungshemmende Wirkung verstärken. Es gibt viele Berichte über eine Verstärkung des gerinnungshemmenden Effekts oral verabreichter Antikoagulanzien 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 Antikoagulanzien überprüft werden.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine oder nur begrenzte Daten über die Verwendung von Meropenem bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien lassen nicht auf direkte oder indirekte schädliche Auswirkungen auf die Reproduktionstoxizität schließen (siehe Abschnitt 5.3).
Als Vorsichtsmaßnahme ist ein Verzicht auf die Anwendung von Meropenem in der Schwangerschaft anzuraten.

Stillzeit

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

Fertilität

Es sind keine Daten über die potenzielle Wirkung von Meropenem auf die männliche oder weibliche Fertilität verfügbar.

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 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 %).
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 (≥1/10); Häufig (≥1/100 bis <1/10); Gelegentlich (≥1/1.000 bis <1/100); Selten (≥1/10.000 bis <1/1.000); Sehr selten (<1/10.000); Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitskategorie werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 1	
Häufigkeit	***Ereignis***
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Gelegentlich	orale und vaginale Candidosen
Häufig	Thrombozythämie
Blutbildendes und lymphatisches System	
Gelegentlich	Eosinophilie, Thrombozytopenie, Leukopenie, Neutropenie
Unbekannt	Agranulozytose, hämolytische Anämie
Störungen des Immunsystems	
Unbekannt	Angioödem, Anaphylaxie (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4)
Störungen des Nervensystems	
Häufig	Kopfschmerzen
Gelegentlich	Parästhesien
Selten	Krampfanfälle (siehe Abschnitt 4.4)
Gastrointestinale Störungen	
Häufig	Durchfall, Erbrechen, Übelkeit, Bauchschmerzen
Unbekannt	Antibiotika-assoziierte Kolitis (siehe Abschnitt 4.4)
Störungen der Leber und der Galle	
Häufig	Anstieg der Serumkonzentration der Transaminasen, Anstieg der alkalischen Phosphatase, Anstieg der Laktatdehydrogenase
Gelegentlich	Anstieg des Bilirubinswertes
Störungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Häufig	Ausschlag, Juckreiz
Gelegentlich	Urtikaria
Unbekannt	toxische epidermale Nekrolyse, Stevens-Johnson-Syndrom, Erythema multiforme
Allgemeine Störungen und Störungen am Anwendungsort	
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:
Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
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 für den systemischen Gebrauch, Carbapeneme,
ATC-Code: J01D H02

Wirkmechanismus
Meropenem wirkt bakterizid, in dem es durch Bindung an Penicillin-bindende Proteine (PBPs) die Zellwandsynthese bei grampositiven und gramnegativen Bakterien hemmt.
Beziehung zwischen Pharmakokinetik und Pharmakodynamik (PK/PD-Verhältnis)
Ähnlich wie bei anderen Betalaktam-Antibiotika wurde nachgewiesen, dass der Zeitraum, in dem die Plasmakonzentration von Meropenem die MHK (T>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 Angriffpunkt bedingte Kreuzresistenz zwischen Meropenem und Chinolonen, Aminoglykosiden, Makroliden und Tetracyclinen. Bakterien können jedoch gegen mehr als eine Klasse von Antibiotika resistent sein, wenn die Resistenz durch Undurchlässigkeit der Zellmembran oder Effluxpumpen zustande kommt.
Grenzwertkonzentrationen
Die klinischen Grenzwerte des European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) für den MHK-Test werden nachstehend aufgelistet.
Klinische MHK-Grenzwert für Meropenem gemäß EUCAST (06.05.2009, v. 3.1)

Erreger	empfindlich (S)	resistent (R)
	(mg/l)	(mg/l)
Enterobacteriaceae	≤ 2	> 8
Pseudomonas	≤ 2	> 8
Acinetobacter	≤ 2	> 8
Streptococcus-Gruppen A, B, C, G	≤ 2	> 2
Streptococcus pneumoniae[1]	≤ 2	> 2
Andere Streptokokken	2	2
Enterococcus	--	--
Staphylococcus[2]	Fußnote 3	Fußnote 3
Haemophilus influenzae[1] und Moraxella catarrhalis	≤ 2	> 2
Neisseria meningitidis[2,4]	≤ 0.25	> 0.25
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 einzelnen Spezies örtlich und im Verlauf der Zeit variieren. Deshalb sind – insbesondere für die adäquate Behandlung schwerer Infektionen – lokale Informationen über die Resistenzsituation erforderlich. Wenn die lokale Prävalenz von Resistenzen den Nutzen der Substanz bei zumindest einigen Infektionsarten infrage stellt, sollte, wenn nötig, Expertenrat eingeholt werden.
Die folgende Übersicht pathogener Keime wurde anhand klinischer Daten und Behandlungsrichtlinien erstellt.
Im Allgemeinen empfindliche Erreger

Grampositive Aerobier
Enterococcus faecalis$
Staphylococcus aureus (nur Methicillin-empfindliche Stämme)£
Staphylococcus spp. (nur Methicillin-empfindliche Stämme), einschließlich Staphylococcus epidermidis
Streptococcus agalactiae (Gruppe B)
Streptococcus-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£†
Gramnegative Aerobier
Acinetobacter-Spezies
Burkholderia cepacia
Pseudomonas aeruginosa
Inhärent resistente Erreger
Gramnegative Aerobier
Stenotrophomonas maltophilia
Legionella-Spezies
Andere Mikroorganismen
Chlamydophila pneumoniae
Chlamydophila psittaci
Coxiella burnetii
Mycoplasma pneumoniae
$ Spezies, die eine natürliche mittlere Empfindlichkeit aufweisen.
£ Alle Methicillin-resistenten Staphylococcii sind resistent gegenüber Meropenem.
† Resistanzrate ≥ 50 % in einem oder mehreren Staaten der EU.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Bei gesunden Probanden beträgt die mittlere Halbwertzeit 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 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_{max}-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_{max} und Halbwertszeiten wie bei gesunden Probanden, aber ein größeres Verteilungsvolumen von 27 l.

Verteilung

Die durchschnittliche Plasmaproteinbindung von Meropenem beträgt etwa 2 % und ist unabhängig von der Konzentration. Nach einer schnellen Gabe (5 Minuten oder kürzer) verläuft die Pharmakokinetik biexponentiell; nach einer 30-minütigen Infusion ist dies jedoch weniger deutlich.

Es wurde nachgewiesen, dass Meropenem gut in verschiedene Körperflüssigkeiten und Gewebe eindringt: zum Beispiel in Lunge, Bronchialsekret, Galle, Liquor cerebrospinalis, gynäkologische Gewebe, Haut, Faszie, Muskeln und peritoneale Exsudate.

Metabolismus

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

Elimination

Meropenem wird hauptsächlich in unveränderter Form über die Nieren ausgeschieden; ungefähr 70 % (50 – 75 %) einer Dosis werden innerhalb von 12 Stunden als unveränderte Substanz ausgeschieden.

Weitere 28 % werden als mikrobiologisch inaktiver Metabolit wiedergefunden. Nur etwa 2 % der Dosis werden über die Faeces eliminiert. Die gemessene renale Clearance und die Wirkung von Probenecid zeigen, dass Meropenem sowohl der Filtration als auch der tubulären Sekretion unterliegt.

Die Kinetik von Meropenem verläuft bis zu einer Dosierung von 1 g linear.

Niereninsuffizienz

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

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

Leberinsuffizienz

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

Erwachsene Patienten

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

Kinder

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

Die Pharmakokinetik von 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 2000 mg/ kg und mehr und bei Affen bei 500 mg/kg.
Meropenem wird vom Zentralnervensystem grundsätzlich gut vertragen. Wirkungen wurden in Studien zur akuten Toxizität an Nagetieren bei Dosierungen über 1000 mg/kg beobachtet.
Die intravenöse 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 Tierstudien zeigte der einzige Metabolit von Meropenem ein vergleichbares Toxizitätsprofil wie die Muttersubstanz.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Wasserfreies Natriumkarbonat.

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

Nach Herstellung der gebrauchsfertigen Lösung:

Die gebrauchsfertigen Lösungen zur intravenösen Injektion oder Infusion sollten sofort verwendet werden. Die Zeit zwischen dem Beginn der Herstellung der gebrauchsfertigen Lösung und dem Ende der intravenösen Injektion oder Infusion sollte eine Stunde nicht überschreiten. Nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.
Zu Lagerungsbedingungen des rekonstituierten/verdünnten Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Meropenem Noridem 500 mg Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung

674 mg Pulver in einer 20-ml-Durchstechflasche aus Typ-III-Glas mit Stopfen (Butylgummi(Type I)-Verschluss mit Aluminiumkappe).

Meropenem Noridem 1 g Pulver für Injektions- oder Infusionslösung

1.348 mg Pulver in einer 30-ml-Durchstechflasche aus Typ-III-Glas mit Stopfen (Butylgummi(Type I)-Verschluss mit Aluminiumkappe).
Das Arzneimittel wird in Packungen mit 1 oder 10 Durchstechflaschen geliefert.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Injektion

Meropenem Noridem, das für die intravenöse Bolusinjektionen verwendet wird, sollte mit sterilem Wasser für Injektionszwecke nach den nachstehenden Anleitungen rekonstituiert werden:

Meropenem-Dosis	Menge des für die Lösung benötigten „Wassers für Injektionszwecke“
500 mg	10 ml
1 g	20 ml
1,5 g	30 ml
2 g	40 ml

So erhält man eine Konzentration von ca. 50 mg/ml. Zubereitete Lösungen sind farblos bis gelblich.

Infusion

Für die intravenöse Infusion von Meropenem Noridem können die Durchstechflaschen direkt mit 0.9%igem Natriumchlorid oder 5%iger Glukose-Lösung für Infusionen zubereitet werden.
Jede Durchstechflasche ist zum einmaligen Gebrauch bestimmt.
Für die Zubereitung und Verabreichung der Lösung sollten aseptische Standardmethoden angewendet werden.
Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den landesspezifischen Anforderungen zu entsorgen.

Die rekonstituierte Lösung ist eine blassgelbe Lösung ohne sichtbare Partikel.

7. Inhaber der Zulassung

Noridem Enterprises Ltd.
Evagorou & Makariou,
Mitsi Building 3
Büro 115, 1065 Nicosia,
Zypern

8. Zulassungsnummer

1–31723

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

17. Dezember 2012.

10. Stand der Information

März 2016

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.