Meropenem Kabi 1 g-Pulver zur Herstellung einer Injektions- bzw. Infusionslösung

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede Durchstechflasche/Glasflasche enthält Meropenem-Trihydrat entsprechend 1 g wasserfreiem Meropenem.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede 1 g-Durchstechflasche/Glasflasche enthält 3,92 mmol (oder 90,25 mg) Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Pulver zur Herstellung einer Injektions- bzw. Infusionslösung.

Weißes oder hellgelbes Pulver.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

- Schwere Pneumonien, einschließlich krankenhaus- 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.

Behandlung von Patienten mit Bakteriämien die im Zusammenhang mit einer der oben angeführten Infektionen auftreten, oder bei denen ein solcher Zusammenhang vermutet wird.

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

Für den angemessenen Gebrauch von Antibiotika sollten 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 sollten die zu behandelnde Infektion, ihr Schweregrad und ihr Ansprechen auf die Therapie berücksichtigt werden.

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

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

Erwachsene und Jugendliche

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

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

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

Patienten mit eingeschränkter 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 Dosierungseinheit von 2 g stützen.

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

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 des Hämodialyse-Zyklus verabreicht werden.
Es gibt keine gesicherten Dosisempfehlungen für Patienten mit Peritonealdialyse.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

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

Ältere Patienten

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

Kinder und Jugendliche

Kinder unter 3 Monaten

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Meropenem bei Kindern unter 3 Monaten wurde nicht erwiesen 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
Schwere Pneumonien, einschließlich krankenhaus- und 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 sollte die Erwachsenendosis angewendet werden.
Für Kinder mit einer Nierenfunktionsstörung liegen keine Erfahrungen vor.

Art der Anwendung

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 intravenösen 40 mg/kg-Bolusinjektion bei Kindern vor.

Vorsichtsmaßnahmen vor der Handhabung bzw. vor der Anwendung des Arzneimittels

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 jedes andere Carbapenem-Antibiotikum.
Schwere Überempfindlichkeit (z.B. anaphylaktische Reaktion, schwere Hautreaktion) gegen andere Betalaktam-Antibiotika (z.B. Penicillin oder Cephalosporinen).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Enterobacteriaceae, Pseudomonas aeruginosa und Acinetobacter spp - Resistenz

Resistenzen von *Enterobacteriaceae, Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter* spp. gegenüber Penemen variieren innerhalb der Europäischen Union. Dem verschreibenden Arzt wird geraten, die örtliche Prävalenz einer Penem-Resistenz dieser Bakterien zu berücksichtigen.

Überempfindlichkeitsreaktionen

Wie bei allen Betalaktam-Antibiotika sind schwerwiegende und fallweise tödlich verlaufende Überempfindlichkeitsreaktionen aufgetreten (siehe Abschnitt 4.3 und 4.8).
Patienten mit einer Überempfindlichkeitsreaktion gegen Carbapenem, Penicillin oder andere Betalaktam-Antibiotika in der Anamnese, können auch auf Meropenem überempfindlich reagieren. Vor Beginn einer Behandlung mit Meropenem sollten frühere Überempfindlichkeitsreaktionen gegen Betalaktam-Antibiotika sorgfältig erfragt werden.
Bei Auftreten schwerer allergischer Reaktionen sollte das Arzneimittel abgesetzt und es sollten angemessene Maßnahmen ergriffen werden.

Antibiotika-assoziierte Kolitis

Es wurde, wie bei fast allen Antibiotika, auch bei Meropenem über eine Antibiotika-assoziierte Kolitis und 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, dürfen nicht angewendet werden.

Krampfanfälle

Selten sind während einer Behandlung mit Carbapenemen inkl. 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 einer Lebererkrankung: Bei Patienten mit vorbestehender Lebererkrankung sollte während der Behandlung mit Meropenem die Leberfunktion überwacht werden. Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich (siehe Abschnitt 4.2).

Serokonversion bei direktem Antiglobulin-Test (Coombs-Test)

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

Gleichzeitige Anwendung von Valproinsäure/Natriumvalproat/Valpromid

Die gleichzeitige Anwendung von Meropenem und Valproinsäure/Natriumvalproat/Valpromid wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).
Meropenem Kabi enthält Natrium.
Meropenem Kabi 500 mg: Dieses Arzneimittel enthält etwa 2 mmol Natrium je 500 mg, was bei Patienten unter natriumkontrollierter Diät berücksichtigt werden sollte.
Meropenem Kabi 1 g: Dieses Arzneimittel enthält etwa 4 mmol Natrium je 1 Gramm, was bei Patienten unter natriumkontrollierter Diät berücksichtigt werden sollte.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Orale 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 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Meropenem in die menschliche Muttermilch 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 auf die Behandlung mit Meropenem verzichtet werden soll/die Behandlung mit Meropenem zu unterbrechen ist.

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

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 berichteten, mit Meropenem zusammenhängenden unerwünschten Ereignisse in Bezug auf Laborparameter waren Thrombozytose (1,6%) und ein Anstieg der Leberenzyme (1,5 – 4,3%).

Risiko von Nebenwirkungen in tabellarischer Form

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). Innerhalb jeder Häufigkeitskategorie 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)
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, alkalischen Phosphatase im Blut erhöht, Laktatdehydrogenase im Blut erhöht
	Gelegentlich	Anstieg des Bilirubins im Blut
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig	Ausschlag, Juckreiz
	Gelegentlich	Urtikaria, toxische epidermale Nekrolyse, Stevens-Johnson-Syndrom, Erythema multiforme
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Gelegentlich	Kreatinin im Blut erhöht, Blut-Harnstoff erhöht
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Entzündung, Schmerzen
	Gelegentlich	Thrombophlebitis Schmerzen an der Injektionsstelle

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

Österreich

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
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 4.8 beschriebenen Nebenwirkungsprofil entsprechen. In der Regel sind diese Nebenwirkungen von geringer Intensität und klingen nach Absetzen oder einer Dosisreduktion wieder ab. Eine symptomatische Behandlung sollte in Betracht gezogen werden.

Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion erfolgt die renale Eliminierung schnell.

Eine Hämodialyse eliminiert Meropenem und dessen Metaboliten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Grenzwertkonzentrationen

Die klinischen Grenzwerte des European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) für den MHK-Test werden nachstehend aufgelistet.
Klinische MHK-Grenzwerte für Meropenem gemäß EUCAST (11.02.2013, v. 3.1)

Erreger	***empfindlich (S) (mg/l)***	***resistent (R) (mg/l)***
Enterobacteriaceae	≤ 2	> 8
Pseudomonas	≤ 2	> 8
Acinetobacter	≤ 2	> 8
Streptococcus-Gruppen A, B, C, und G	Fußnote 6	Fußnote 6
Streptococcus pneumoniae[1]	≤ 2	> 2
Streptokokken der Viridansgruppe[2]	≤ 2	> 2
Enterococcus spp.	--	--
Staphylococcus spp.	Fußnote 3	Fußnote 3
Haemophilus influenzae[1,2] und Moraxella catarrhalis[2]	≤ 2	> 2
Neisseria meningitidis[2,4]	≤ 0,25	> 0,25
grampositive Anaerobier außer Clostridiumdifficile	≤ 2	> 8
gramnegative Anaerobier	≤ 2	> 8
Listeria monocytogenes	≤ 0,25	> 0,25
speziesunabhängige Grenzwertkonzentrationen[5]	≤ 2	> 8

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

2 Isolate mit MHK-Werten über der empfindlichen Grenzwertkonzentration sind sehr selten oder wurden noch nicht beobachtet. Die Tests zur Identifikation und Empfindlichkeit bei diesen Isolaten müssen wiederholt werden. Sollte sich das Ergebnis bestätigen, muss das Isolat zu einem Referenzlabor geschickt werden. Solange es für bestätigte Isolate mit einer MHK über der derzeitigen Resistenz-Grenzwertkonzentration keinen Beweis für ein klinisches Ansprechen gibt, sollten sie als resistent bezeichnet werden.

3 Die Cefoxitin-Empfindlichkeit von *Staphylokokken* lässt Rückschlüsse auf eine Carbapenem-Empfindlichkeit zu.

4 Die Grenzwerte beziehen sich nur auf Meningitis.

5 Speziesunabhängige Grenzwerte wurden hauptsächlich über PK/PD-Daten definiert. Sie sind unabhängig von der Verteilung von MHK-Werten bei einzelnen Spezies. Sie werden nur für Spezies verwendet, die keine spezifischen Grenzwerte haben. Speziesunabhängige Grenzwerte basieren auf folgenden Dosierungen: EUCAST-Grenzwerte mit einer Mindestdosis von Meropenem 1000 mg 3 x täglich intravenös über 30 Minuten verabreicht. 2 g 3 x täglich wurde für schwere Infektionen und im Setting des I/R Grenzwertes in Betracht gezogen.

6 Die Penicillin-Empfindlichkeit der Streptococcus Gruppen A, B, C und G lässt Rückschlüsse auf eine Beta-Lactam Empfindlichkeit zu.

-- = Empfindlichkeitsprüfungen werden nicht empfohlen, da sich die Spezies für eine Behandlung mit diesem Arzneimittel kaum anbietet.

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

Malleus und Melioidose: Die Anwendung von Meropenem am Menschen basiert auf *in vitro B. mallei* und *B. pseudomallei* Empfindlichkeitsdaten und auf eingeschränkten humanen Daten. Der behandelnde Arzt sollte nationale und/oder internationale Konsensus Dokumente bei der Behandlung von Malleus und Melioidose 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_{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.

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) 2,4fach 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 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). Et-

wa 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 LD_{50} von Meropenem bei Nagetieren beträgt mehr als 2000 mg/kg.
In Studien mit wiederholten Dosierungen von bis zu 6 Monaten Dauer zeigten sich nur geringfügige Wirkungen, unter anderem ein Abfall der roten Blutkörperchen bei Hunden.
In einer konventionellen Testbatterie ergab sich kein Hinweis auf mutagenes Potenzial und in Studien an Ratten mit Dosierungen bis zu 750 mg/kg und bei Affen mit bis zu 360 mg/kg wurde kein Hinweis auf eine Reproduktionstoxizität oder ein teratogenes Potenzial gefunden.
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 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

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.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30° C lagern.
Nicht einfrieren.
Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution/Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Meropenem Kabi 500 mg Pulver zur Herstellung einer Injektions- bzw. Infusionslösung

20 ml Durchstechflaschen und 100 ml Flaschen aus farblosem Glas mit Brombutyl-Gummi-Stopfen und verschlossen mit Aluminiumkappen.

Meropenem Kabi 1 g Pulver zur Herstellung einer Injektions- bzw. Infusionslösung

20 ml Durchstechflaschen, 50 ml und 100 ml Flaschen aus farblosem Glas mit Brombutyl-Gummi-Stopfen und verschlossen mit Aluminiumkappen.
Die Arzneimittel sind in Packungen mit 1 oder 10 Durchstechflaschen/Flaschen erhältlich.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Injektion

Meropenem, das für die intravenöse Bolusinjektion verwendet wird, sollte mit sterilem Wasser für Injektions-

zwecke hergestellt werden.

Infusion

Zur intravenösen Infusion können Durchstechflaschen/Flaschen mit Meropenem direkt mit 0,9 %iger Natriumchloridlösung oder 5%iger Glucoselösung zur Infusion zubereitet werden.

Jede Durchstechflasche/Flasche ist zum einmaligen Gebrauch bestimmt.

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

Die Lösung sollte vor Gebrauch geschüttelt werden.

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

7. Inhaber der Zulassung

Fresenius Kabi Austria GmbH
Hafnerstraße 36
A-8055 Graz.

8. Zulassungsnummer

1–29792

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

28. Oktober 2010 / 30. April 2013.

10. Stand der Information

Juli 2015

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.