1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Meropenem Inresa 500 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung oder Infusionslösung

Meropenem Inresa 1000 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung oder Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Meropenem Inresa 500 mg

Jede Durchstechflasche enthält Meropenem 3 H_2O entsprechend 500 mg Meropenem.

Meropenem Inresa 1000 mg

Jede Durchstechflasche enthält Meropenem 3 H_2O entsprechend 1000 mg Meropenem.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Jede 500-mg-Durchstechflasche enthält 104 mg Natriumcarbonat entsprechend etwa 2,0 mval Natrium (ungefähr 45 mg). Dies sollte bei Patienten unter natriumkontrollierter Diät berücksichtigt werden.

Jede 1000-mg-Durchstechflasche enthält 208 mg Natriumcarbonat entsprechend etwa 4,0 mval Natrium (ungefähr 90 mg). Dies sollte bei Patienten unter natriumkontrollierter Diät berücksichtigt werden.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung oder Infusionslösung.
Weißes bis hellgelbes Pulver.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Meropenem Inresa ist angezeigt zur Behandlung der folgenden Infektionen bei Erwachsenen und Kindern ab einem Alter von 3 Monaten (siehe Abschnitt 4.4 und 5.1):

- Schwere Pneumonien, einschließlich krankenhaus- und beatmungsassoziierter Pneumonien
- Bronchopulmonale 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 Bakteriämie, die im Zusammenhang mit einer der oben genannten Infektionen auftritt oder bei der ein entsprechender Zusammenhang vermutet wird.

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

Die offiziellen Leitlinien zur angemessenen Anwendung von Antibiotika sind zu beachten.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die unten aufgeführten Tabellen enthalten allgemeine Empfehlungen zur Dosierung.

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

Eine Dosierung von bis zu 2 g dreimal täglich bei Erwachsenen und Jugendlichen bzw. 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 bakterielle Erreger (z. B. *Enterobacteriaceae, Pseudomonas aeruginosa* oder *Acinetobacter* spp.) oder bei sehr schweren Infektionen.

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

Erwachsene und Jugendliche

(siehe Tabelle 1)

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

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

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-Dosierungseinheit stützen.

(siehe Tabelle 2)

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

Es gibt keine gesicherten Dosierungsempfehlungen 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/min ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Kinder und Jugendliche

Kinder unter 3 Monaten
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Meropenem bei Kindern unter 3 Monaten ist nicht erwiesen und ein optimales Dosierungsschema wurde nicht ermittelt. Es liegen jedoch begrenzte Daten zur Pharmakokinetik vor, die auf eine Dosierung von 20 mg/kg alle 8 Stunden als angemessenes Behandlungsschema hindeuten (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder ab 3 Monaten bis zu 11 Jahren und bis zu 50 kg Körpergewicht
Die empfohlenen Dosierungsschemata sind in der nachstehenden Tabelle zusammengestellt: **(siehe Tabelle 3)**

Tabelle 1

Infektion	Dosis, alle 8 Stunden zu verabreichen
Schwere Pneumonien, einschließlich krankenhaus- und beatmungsassoziierter Pneumonien	500 mg oder 1 g
Bronchopulmonale 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

Tabelle 2

Kreatinin-Clearance (ml/min)	Dosis (basierend auf einer Dosierungseinheit von 500 mg, 1 g oder 2 g, siehe obige Tabelle)	Dosierungshäufigkeit
26-50	1 Dosierungseinheit	alle 12 Stunden
10-25	½ Dosierungseinheit	alle 12 Stunden
<10	½ Dosierungseinheit	alle 24 Stunden

Tabelle 3	
Infektion	**Dosis, alle 8 Stunden zu verabreichen**
Schwere Pneumonien, einschließlich krankenhaus- und beatmungsassoziierter Pneumonien	10 oder 20 mg/kg
Bronchopulmonale 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 eingeschränkter Nierenfunktion 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.

Die gebrauchsfertigen Lösungen sind klar und hellgelb.

Hinweise zur Rekonstitution 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) gegen andere Betalaktam-Antibiotika (z. B. Penicilline oder Cephalosporine).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei der Wahl von Meropenem zur Behandlung eines individuellen Patienten muss anhand verschiedener Faktoren wie Schwere der Infektion, Häufigkeit von Resistenzen gegenüber anderen geeigneten Antibiotika und Risiko der Selektion Carbapenem-resistenter Bakterien abgewogen werden, ob die Anwendung eines Carbapenem-Antibiotikums angemessen ist.

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

Resistenzen von *Enterobacteriaceae, Pseudomonas aeruginosa* und *Acinetobacter spp.* gegenüber Penemen variieren innerhalb der Europäischen Union. Die Verordnung von Penemen sollte daher unter Berücksichtigung der lokalen Resistenzentwicklung dieser Bakterien gegenüber Penemen erfolgen.

Überempfindlichkeitsreaktionen

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 Carbapeneme, Penicilline 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.

Schwere Hautreaktionen (SCAR), wie Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxische epidermale Nekrolyse (TEN), Arzneimittelreaktionen mit Eosinophilie und systemischer Beteiligung (DRESS), Erythema multiforme (EM) und akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP), wurden für Patienten, die Meropenem erhielten, berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Treten Anzeichen und Symptome auf, die auf diese Reaktionen hindeuten, sollte Meropenem sofort abgesetzt und eine alternative Behandlung in Betracht gezogen werden.

Antibiotika-assoziierte Kolitis

Es wurde, wie bei fast allen Antibiotika, auch unter Meropenem über eine Antibiotika-assoziierte Kolitis und pseudomembranöse Kolitis berichtet. Diese 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 Anwendung von Meropenem Durchfälle auftreten (siehe Abschnitt 4.8). Eine Beendigung der Therapie mit Meropenem und die Einleitung einer spezifischen Behandlung gegen *Clostridium difficile* sollten in Betracht gezogen werden. Peristaltikhemmende Mittel dürfen nicht angewendet werden.

Krampfanfälle

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

Überprüfung der Leberfunktion

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).

Serokonversion bei direktem Antiglobulintest (Coombs-Test)

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

Gleichzeitige Anwendung mit Valproinsäure/Natriumvalproat/Valpromid

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

Meropenem Inresa enthält Natrium

Meropenem Inresa 500 mg: Dieses Arzneimittel enthält etwa 45 mg (2,0 mval) Natrium pro Durchstechflasche, entsprechend 2,3% der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

Meropenem Inresa 1000 mg: Dieses Arzneimittel enthält etwa 90 mg (4,0 mval) Natrium pro 1-g-Dosis, entsprechend 2,3% der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

Die maximales Tagesdosis dieses Arzneimittels entspricht 27% der von der WHO empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung.

Meropenem Inresa stellt eine „hohe" Natriumeinnahme dar. Dies sollte insbesondere berücksichtigt werden, wenn Sie eine kochsalzarme Diät einhalten sollen.

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 Eliminationshalbwertszeit 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 Metabolisierung wurde nicht untersucht. Die Proteinbindung ist jedoch so gering, dass auf Basis dieses

Mechanismus keine Wechselwirkungen mit anderen Substanzen zu erwarten sind.

Ein Absinken der Blutspiegel von Valproinsäure wurde beobachtet, wenn gleichzeitig Carbapeneme angewendet werden. Daraus resultiert ein 60- bis 100%iger Abfall des Valproinsäurespiegels innerhalb von etwa zwei Tagen. Aufgrund des raschen Einsetzens und des Ausmaßes des Abfalls wird die gleichzeitige Anwendung von Valproinsäure/Natriumvalproat/Valpromid und Carbapenemen 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 Beitrag des Antibiotikums zum Anstieg der INR (International Normalised Ratio) ist daher schwierig zu bestimmen. Es wird empfohlen, die INR während und kurz nach der gleichzeitigen Anwendung von Antibiotika und oralen Antikoagulanzien häufig zu kontrollieren.

Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

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

Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Meropenem während der Schwangerschaft vermieden werden.

Stillzeit

Es wurde berichtet, dass geringe Mengen von Meropenem beim Menschen in die Muttermilch übergehen. Meropenem sollte in der Stillzeit nicht angewendet werden, es sei denn, der mögliche Nutzen für die Mutter rechtfertigt das mögliche Risiko für den gestillten Säugling.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen wurden keine Studien durchgeführt. Es sollte jedoch beim Führen von Fahrzeugen und beim Bedienen von Maschinen berücksichtigt werden, 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 zusammen 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 unerwünschten Veränderungen von Laborparametern waren Thrombozytose (1,6 %) und ein Anstieg von Leberenzymen (1,5 – 4,3 %).

Tabellarische Auflistung der Risiken von Nebenwirkungen

In der nachstehenden Tabelle sind alle Nebenwirkungen nach Systemorganklassen und Häufigkeit geordnet aufgeführt: sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100, < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100); selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000); sehr selten (< 1/10.000); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitskategorie sind die Nebenwirkungen nach absteigendem Schweregrad aufgeführt.

(siehe Tabelle 4)

Kinder und Jugendliche

Meropenem Inresa 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 eingegangenen Meldungen stehen in Übereinstimmung mit den bei Erwachsenen beobachteten Ereignissen.

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 dem BfArM, Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de, anzuzeigen.

Tabelle 4

Systemorganklasse	Häufigkeit	Ereignis
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Gelegentlich	Orale und vaginale Candidosen
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Häufig	Thrombozythämie
	Gelegentlich	Agranulozytose, hämolytische Anämie, Thrombozytopenie, Leukopenie, Neutropenie, Eosinophilie
Erkrankungen des Immunsystems	Gelegentlich	Anaphylaxie (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4), Angioödem
Psychiatrische Erkrankungen	Selten	Delirium
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Kopfschmerzen
	Gelegentlich	Parästhesien
	Selten	Krampfanfälle (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Diarrhö, 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 Bilirubinwerts im Blut
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig	Ausschlag, Juckreiz
	Gelegentlich	Toxische epidermale Nekrolyse, Stevens-Johnson-Syndrom, Erythema multiforme (siehe Abschnitt 4.4), Urtikaria
	Nicht bekannt	Arzneimittelexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS-Syndrom), akute generalisierte exanthematische Pustulose (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Gelegentlich	Erhöhter Kreatininspiegel im Blut, erhöhter Harnstoffspiegel im Blut
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Entzündung, Schmerzen
	Gelegentlich	Thrombophlebitis, Schmerzen an der Injektionsstelle

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 dem Inverkehrbringen deuten darauf hin, dass, wenn bei einer Überdosierung Nebenwirkungen auftreten, diese dem in Abschnitt 4.8 beschriebenen Nebenwirkungsprofil entsprechen, in der Regel von geringer Intensität sind und nach Absetzen oder einer Dosisreduktion wieder abklingen. Eine symptomatische Behandlung sollte in Betracht gezogen werden.

Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion erfolgt die renale Eliminierung schnell.

Eine Hämodialyse eliminiert Meropenem und dessen Metaboliten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus

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

Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

Ähnlich wie bei anderen Betalaktam-Antibiotika wurde gezeigt, dass der Zeitraum, in dem die Konzentrationen von Meropenem die MHK überschreiten (T>MHK), am besten mit der Wirksamkeit korreliert.

In präklinischen Modellen zeigte Meropenem dann eine Aktivität, wenn die Plasmakonzentrationen die MHK des infizierenden Organismus über mindestens etwa 40 % des Dosierungsintervalls überstiegen. Dieses Zielkriterium wurde klinisch nicht belegt.

Resistenzmechanismen

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 Betalaktamasen, 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 Substanzen aus den Wirkstoffklassen der Chinolone, Aminoglykoside, Makrolide und Tetrazykline. Bakterien können jedoch gegen mehr als eine Klasse von Antibiotika resistent sein, wenn die Resistenz durch Undurchlässigkeit der Zellmembran und/oder Effluxpumpen zustande kommt.

Tabelle 5

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 spp.	≤ 2	> 8
Acinetobacter spp.	≤ 2	> 8
Streptococcus-Gruppen A, B, C, G	Fußnote 6	Fußnote 6
Streptococcus pneumoniae[1]	≤ 2	> 2
Streptokokken der Viridans-Gruppe[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 *Clostridium difficile*	≤ 2	> 8
Gramnegative Anaerobier	≤ 2	> 8
Listeria monocytogenes	≤ 0,25	> 0,25
Speziesunabhängige Grenzkonzentrationen[5]	≤ 2	> 8

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

[2] Isolate mit MHK-Werten über der S/I-Grenzkonzentration 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 an ein Referenzlabor geschickt werden. Solange es für bestätigte Isolate mit einer MHK über der derzeitigen Resistenz-Grenzkonzentration keinen Beweis für ein klinisches Ansprechen gibt, sollten sie als resistent bezeichnet werden.

[3] Die Cefoxitin-Empfindlichkeit von Staphylokokken lässt Rückschlüsse auf eine Meropenem-Empfindlichkeit zu.

[4] Die Grenzwerte beziehen sich nur auf Meningitis.

[5] Speziesunabhängige Grenzwerte wurden über PK/PD-Daten bestimmt. Sie sind unabhängig von der Verteilung von MHK-Werten bei einzelnen Spezies. Sie werden nur für Organismen ohne spezifische Grenzwertkonzentrationen verwendet. Speziesunabhängige Grenzwertkonzentrationen basieren auf den folgenden Dosierungen: EUCAST-Grenzwertkonzentrationen gelten für Meropenem 3-mal täglich 1000 mg, jeweils intravenös über 30 Minuten verabreicht, als niedrigste Dosis. Eine Dosierung von 3-mal täglich 2 g wurde für schwere Infektionen und zur Festlegung des I/R-Grenzwertes in Betracht gezogen.

[6] Die Penicillin-Empfindlichkeit lässt Rückschlüsse auf die Betalactam-Empfindlichkeit der Streptokokken-Gruppen A, B, C und G zu.

-- = Empfindlichkeitsprüfungen werden nicht empfohlen, da sich die Spezies für eine Behandlung mit diesem Arzneimittel kaum anbietet. Isolate können ohne vorausgegangene Prüfung als resistent bezeichnet werden.

Grenzkonzentrationen

Die klinischen Grenzwerte des European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) für den MHK-Test werden nachstehend aufgelistet.

(siehe Tabelle 5)

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 spp. (einschließlich *P. micros, P. anaerobius, P. magnus*)

Gramnegative Anaerobier

Bacteroides caccae
Bacteroides fragilis-Gruppe
Prevotella bivia
Prevotella disiens

Spezies, bei denen eine erworbene Resistenz problematisch sein könnte

Grampositive Aerobier

Enterococcus faecium[$†]

Gramnegative Aerobier

Acinetobacter spp.
Burkholderia cepacia
Pseudomonas aeruginosa

Inhärent resistente Erreger
Gramnegative Aerobier

Stenotrophomonas maltophilia
Legionella spp.

Sonstige Mikroorganismen

Chlamydophila pneumoniae
Chlamydophila psittaci
Coxiella burnetii
Mycoplasma pneumoniae

[$] Spezies, die eine natürliche mittlere (intermediäre) Empfindlichkeit aufweisen

[£] Alle Methicillin-resistenten Staphylokokken sind resistent gegenüber Meropenem

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

Maliasmus und Melioidose: Die Anwendung von Meropenem beim Menschen basiert auf *in vitro* erhobenen Daten zur Empfindlichkeit von *B. mallei* und *B. pseudomallei* sowie auf begrenzten Daten aus der Anwendung beim Menschen. Behandelnde Ärzte sollten bei der Behandlung von Maliasmus und Melioidose die nationalen und/oder internationalen Konsensusdokumente berücksichtigen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Bei gesunden Probanden beträgt die mittlere Plasmahalbwertszeit von Meropenem etwa 1 Stunde; das mittlere Verteilungsvolumen liegt bei etwa 0,25 l/kg (11–27 l). Die mittlere Plasma-Clearance beträgt 287 ml/min bei 250 mg und fällt bei einer Dosis von 2 g auf 205 ml/min. Über 30 Minuten infundierte Dosen von 500, 1000 und 2000 mg ergeben mittlere Plasmaspitzenspiegel (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 Dosis von 500 mg bzw. 1000 mg wurden C_{max}-Werte von 52 µg/ml bzw. 112 µg/ml erreicht. Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion führte die Mehrfachgabe 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, Faszien, Muskeln und peritoneale Exsudate.

Biotransformation

Meropenem wird durch Hydrolyse des Betalaktam-Rings verstoffwechselt, wobei ein mikrobiologisch inaktiver Metabolit gebildet wird. *In vitro* zeigt Meropenem im Vergleich zu Imipenem eine geringere 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 der mikrobiologisch inaktive Metabolit wiedergefunden. Nur etwa 2 % der Dosis werden mit den Fäzes eliminiert. Die gemessene renale Clearance und die Wirkung von Probenecid zeigen, dass Meropenem sowohl der Filtration als auch der tubulären Sekretion unterliegt.

Niereninsuffizienz

Bei eingeschränkter Nierenfunktion ergaben sich höhere Plasma-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 hämodialysepflichtigen Patienten (CrCL < 2 ml/min). Die AUC des mikrobiologisch inaktiven Metaboliten mit offenem Betalaktam-Ring war bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ebenfalls beträchtlich erhöht. Bei Patienten mit mäßig oder stark eingeschränkter Nierenfunktion ist eine Dosisanpassung zu empfehlen (siehe Abschnitt 4.2).

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

Leberinsuffizienz

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

Erwachsene Patienten

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

Kinder und Jugendliche

Die Pharmakokinetik bei Kleinkindern und Kindern mit Infektionen, die Dosierungen von 10, 20 und 40 mg/kg erhielten, zeigte C_{max}-Werte, die in etwa denen bei Erwachsenen nach Gabe von 500 mg, 1000 mg bzw. 2000 mg 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 gleichzeitig bestimmten Plasmaspiegel, wobei es jedoch 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 insgesamt 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 Abnahme der Kreatinin-Clearance korreliert, sowie eine geringere Reduktion der nichtrenalen Clearance. Bei älteren Patienten ist außer bei mäßig bis stark eingeschränk-

ter Nierenfunktion keine Dosisanpassung erforderlich (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 fanden sich bei Mäusen und Hunden nach Einmalgabe nur bei Dosierungen von 2000 mg/kg und mehr sowie bei Affen bei einer Dosierung von 500 mg/kg in einer Studie über 7 Tage.

Meropenem wird vom Zentralnervensystem grundsätzlich gut vertragen. Wirkungen wurden in Studien zur akuten Toxizität an Nagern bei Dosierungen über 1000 mg/kg beobachtet.

Die intravenöse LD50 von Meropenem bei Nagern beträgt mehr als 2000 mg/kg.

In Studien mit wiederholter Gabe von bis zu 6 Monaten Dauer zeigten sich nur geringfügige Wirkungen, unter anderem ein Abfall der Parameter des roten Blutbildes bei Hunden.

In einer konventionellen Testbatterie ergab sich kein Hinweis auf ein 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.

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

Meropenem Inresa 500 mg: Natriumcarbonat

Meropenem Inresa 1000 mg: Natriumcarbonat

6.2 Inkompatibilitäten

Meropenem Inresa darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

48 Monate.

Nach Herstellung der gebrauchsfertigen Lösung:

Anwendung als intravenöse Bolusinjektion

Eine Lösung zur Bolusinjektion wird hergestellt durch Auflösen von Meropenem Inresa in Wasser für Injektionszwecke zu einer Endkonzentration von 50 mg/ml.

Die chemische und physikalische Stabilität einer gebrauchsfertigen Lösung zur Bolusinjektion wurde bei bis zu 25 °C für 3 Stunden bzw. unter gekühlten Bedingungen (2-8 °C) für 12 Stunden nachgewiesen. Bei Aufbewahrung der gebrauchsfertigen Lösung unter gekühlten Bedingungen (d. h. 2-8 °C), sollte diese innerhalb von 1 Stunde nach Entnahme aus dem Kühlschrank verwendet werden.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel sofort verwendet werden, sofern nicht durch die Methode der Öffnung/Herstellung der gebrauchsfertigen Lösung/Verdünnung das Risiko für eine mikrobielle Verunreinigung ausgeschlossen wird.

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 0,9%iger Natriumchloridlösung zur Infusion oder 5%iger Glukoselösung zur Infusion zu einer Endkonzentration von 1 bis 20 mg/ml.

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Infusionslösung wurde bei Verwendung einer 0,9%igen Natriumchloridlösung bei bis zu 25 °C für 3 Stunden bzw. unter gekühlten Bedingungen (2-8 °C) für 24 Stunden nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel sofort verwendet werden, sofern nicht durch die Methode der Öffnung/Herstellung der gebrauchsfertigen Lösung/Verdünnung das Risiko für eine mikrobielle Verunreinigung ausgeschlossen wird.

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

Eine gebrauchsfertige Lösung von Meropenem Inresa in 5%iger Glukoselösung sollte sofort verwendet werden.

Der Zeitraum zwischen dem Beginn der Herstellung der gebrauchsfertigen Lösung und dem Ende der intravenösen Injektion oder Infusion sollte eine Stunde nicht überschreiten.

Die gebrauchsfertige Lösung nicht einfrieren.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Die gebrauchsfertige Lösung nicht einfrieren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Meropenem Inresa 500 mg:
20-ml-Durchstechflasche aus farblosem Typ-III-Glas, verschlossen mit einem 20-mm-Brombutyl-Gummi-Stopfen und versiegelt mit einer Flip-off-Kappe, in Packungen mit 1 oder 10 Durchstechflaschen.

Meropenem Inresa 1000 mg:
20-ml-Durchstechflasche aus farblosem Typ-III-Glas, verschlossen mit einem 20-mm-Brombutyl-Gummi-Stopfen und versiegelt mit einer Flip-off-Kappe, in Packungen mit 1 oder 10 Durchstechflaschen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Injektion

Meropenem, das für die intravenöse Bolusinjektion verwendet wird, sollte mit sterilem Wasser für Injektionszwecke hergestellt werden (5 ml pro 250 mg Meropenem). Dies resultiert in einer Konzentration von ca. 50 mg/ml.

Infusion

Zur intravenösen Infusion können Durchstechflaschen mit Meropenem direkt mit 0,9%iger Natriumchloridlösung oder 5%iger Glukoselösung zur Infusion zubereitet werden, wobei die Endkonzentration zwischen 1 und 20 mg/ml betragen kann.

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

Die Lösung sollte vor Gebrauch geschüttelt werden.

Die so hergestellten Lösungen sind klar, hellgelb und frei von sichtbaren Schwebeteilchen.

Alle Durchstechflaschen sind nur zur einmaligen Verwendung vorgesehen.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Inresa Arzneimittel GmbH
Obere Hardtstraße 18
79114 Freiburg
Tel.: 0761 475047
Fax: 0761 475127
E-Mail: info@inresa.com

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

84398.00.00 – Packung mit 10 Durchstechflaschen, Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung oder Infusionslösung, 500 mg, Durchstechflasche aus Typ-III-Glas

84399.00.00 – Packung mit 10 Durchstechflaschen, Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung oder Infusionslösung, 1000 mg, Durchstechflasche aus Typ-III-Glas

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

01.03.2012/ 01.07.2015

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2020

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Inresa Arzneimittel GmbH