

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Meropenem Kalceks 1 g Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche enthält Meropenem-Trihydrat entsprechend 1 g Meropenem.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Durchstechflasche enthält etwa 90 mg Natrium (als Natriumcarbonat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung.

Weißes bis hellgelbes Pulver.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

- Schwere Pneumonie, einschließlich im Krankenhaus erworbener sowie beatmungsassoziierter Pneumonie
- Broncho-pulmonale Infektionen bei zystischer Fibrose
- Komplizierte Harnwegsinfektionen
- Komplizierte intraabdominelle Infektionen
- Intra- und postpartale Infektionen
- Komplizierte Infektionen der Haut und des Weichgewebes
- Akute bakterielle Meningitis

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

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

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die unten aufgeführten Tabellen enthalten allgemeine Empfehlungen zur Dosierung.

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

Eine Dosierung von bis zu 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 Bakterienarten (z. B.: *Enterobacterales*, *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 Tabelle 2 unten).

Erwachsene und Jugendliche

Tabelle 1 Allgemeine Dosierungsempfehlungen

Infektion	Dosis, alle 8 Stunden zu verabreichen
Schwere Pneumonie, einschließlich im Krankenhaus erworbener oder beatmungsassoziiertes Pneumonie	500 mg oder 1 g
Broncho-pulmonale Infektionen bei zystischer Fibrose	2 g
Komplizierte Harnwegsinfektionen	500 mg oder 1 g
Komplizierte intraabdominelle Infektionen	500 mg oder 1 g
Intra- und postpartale Infektionen	500 mg oder 1 g
Komplizierte Infektionen der Haut und des Weichgewebes	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 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 2-g-Dosierung als intravenöse Bolusinjektion bei Erwachsenen vor.

Eingeschränkte Nierenfunktion

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

Tabelle 2 Dosierungsempfehlungen für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Kreatinin-Clearance (ml/min)	Dosis (basierend auf einer Dosierungseinheit von 500 mg, 1 g oder 2 g, siehe Tabelle oben)	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 ist nach Beendigung der Hämodialyse zu verabreichen.

Es gibt keine gesicherten Dosisempfehlungen für Patienten mit Peritonealdialyse.

Eingeschränkte 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/Minute ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Kinder und Jugendliche

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:

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

Infektion	Dosis, alle 8 Stunden zu verabreichen
Schwere Pneumonie, einschließlich im Krankenhaus erworbener oder beatmungsassoziiertes Pneumonie	10 oder 20 mg/kg
Broncho-pulmonale Infektionen bei zystischer Fibrose	40 mg/kg
Komplizierte Harnwegsinfektionen	10 oder 20 mg/kg
Komplizierte intraabdominelle Infektionen	10 oder 20 mg/kg
Komplizierte Infektionen der Haut und des Weichgewebes	10 oder 20 mg/kg
Akute bakterielle Meningitis	40 mg/kg
Behandlung von Fieberepisoden bei neutropenischen Patienten	20 mg/kg

Kinder und Jugendliche mit einem Körpergewicht über 50 kg

Es ist die Erwachsenenendosis anzuwenden.

Für Kinder mit einer Nierenfunktionsstörung liegen keine Erfahrungen vor.

Art der Anwendung

Meropenem Kalceks 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 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-Dosierung als intravenöse Bolusinjektion bei Kindern vor.

Hinweise zur Rekonstitution/Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

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

Überempfindlichkeit gegen ein anderes Carbapenem-Antibiotikum.

Schwere Überempfindlichkeit (z. B. anaphylaktische Reaktion, schwere Hautreaktion) gegen andere Betalaktam-Antibiotika (z. B. Penicillin 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 Antibiotika und Risiko der Selektion Carbapenem-resistenter Bakterien abgewogen werden, ob diese Therapie angemessen ist.

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

Die Resistenz von *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* und *Acinetobacter* spp. gegen Peneme variiert innerhalb der Europäischen Union. Verschreibende sind angehalten die lokale Prävalenz der Penem-Resistenzen dieser Bakterien zu berücksichtigen.

Überempfindlichkeitsreaktionen

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

Patienten mit einer Überempfindlichkeitsreaktion gegen Carbapeneme, Penicilline oder anderen Betalaktam-Antibiotika in der Anamnese, können auch auf Meropenem überempfindlich reagieren. Vor Beginn einer Behandlung mit Meropenem sind frühere Überempfindlichkeitsreaktionen gegen Betalaktam-Antibiotika sorgfältig zu erfragen.

Bei Auftreten schwerer allergischer Reaktionen ist das Arzneimittel abzusetzen und angemessene Maßnahmen sind zu ergreifen. Schwere Hautreaktionen (SCAR), wie Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxische epidermale Nekrolyse (TEN), Arzneimittelreaktion 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, muss Meropenem sofort abgesetzt und eine alternative Behandlung in Betracht gezogen werden.

Antibiotika-assoziierte Kolitis

Es wurde, wie bei fast allen Antibiotika, auch bei Meropenem über eine Antibiotika-assoziierte Kolitis oder pseudomembranöse Kolitis berichtet. Sie können in ihrem Schweregrad von leicht bis lebensbedrohlich variieren. Es ist daher wichtig, diese Diagnose bei Patienten in 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 *Clostridioides difficile* sind in Betracht zu ziehen. Arzneimittel, die die Peristaltik unterdrücken, sollen nicht angewendet werden.

Krampfanfälle

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

Überwachung der Leberfunktion

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

Anwendung bei Patienten mit einer Lebererkrankung: Bei Patienten mit vorbestehender Lebererkrankung ist während der Behandlung mit Meropenem die Leberfunktion zu überprüfen. Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich (siehe Abschnitt 4.2).

Serokonversion im direkten Antiglobulin-Test (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).

Sonstige Bestandteile

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

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 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 Carbapenem als nicht kontrollierbar angesehen und ist daher zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.4).

Orale Antikoagulanzen

Die gleichzeitige Verabreichung von Antibiotika mit Warfarin kann die gerinnungshemmende Wirkung verstärken. Es gibt viele Berichte über eine Verstärkung des gerinnungshemmenden Effekts oral verabreichter Antikoagulanzen einschließlich Warfarin bei Patienten, die gleichzeitig Antibiotika erhalten haben. Das Risiko kann mit der zugrundeliegenden Infektion, dem Alter und der generellen Verfassung des Patienten variieren. Der Einfluss des Antibiotikums auf den Anstieg der INR (International Normalised Ratio) ist daher schwierig zu bestimmen. Es wird empfohlen die INR häufig während und kurz nach der gleichzeitigen Verabreichung von Antibiotika mit oralen Antikoagulanzen zu überprüfen.

Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

Stillzeit

Es gibt Berichte über die Ausscheidung kleiner Mengen Meropenem in die Muttermilch. Meropenem ist nicht bei stillenden Frauen anzuwenden, es sei denn der potenzielle Nutzen für die Mutter rechtfertigt das potenzielle Risiko für den Säugling.

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Es ist jedoch beim Fahren und beim Bedienen von Maschinen zu berücksichtigen, dass über Kopfschmerzen, Parästhesien und Krampfanfälle bei der Anwendung von Meropenem berichtet wurde.

4.8 Nebenwirkungen

In einer Auswertung von 4 872 Patienten, die 5 026 Behandlungen mit Meropenem erhielten, waren die am häufigsten durch Meropenem ausgelösten Nebenwirkungen Diarrhö (2,3 %), Ausschlag (1,4 %), Übelkeit/Erbrechen (1,4 %) und Entzündungen an der Injektionsstelle (1,1 %). Die am häufigsten durch Meropenem ausgelösten Änderungen von Laborparametern waren Thrombozytose (1,6 %) und erhöhte Leberenzyme (1,5-4,3 %).

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

In der nachstehenden Tabelle sind alle Nebenwirkungen nach Systemorganklassen und Häufigkeit geordnet aufgeführt: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), sehr selten ($< 1/10\,000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 4 Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Gelegentlich	Orale und vaginale Candidose
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Häufig	Thrombozythämie
	Gelegentlich	Eosinophilie, Thrombozytopenie, Leukopenie, Neutropenie, Agranulozytose, hämolytische Anämie
Erkrankungen des Immunsystems	Gelegentlich	Angioödem, Anaphylaxie (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4)
Psychiatrische Erkrankungen	Selten	Delirium
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Kopfschmerzen
	Gelegentlich	Parästhesien
	Selten	Krampfanfälle (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Durchfall, Erbrechen, Übelkeit, Abdominalschmerzen
	Gelegentlich	Antibiotikum-bedingte Kolitis (siehe Abschnitt 4.4)
Leber- und Gallenerkrankungen	Häufig	Transaminasen erhöht, alkalische Phosphatase im Blut erhöht, Laktatdehydrogenase im Blut erhöht
	Gelegentlich	Bilirubin-Anstieg im Blut
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Häufig	Hautausschlag, Pruritus
	Gelegentlich	Urtikaria, toxische epidermale Nekrolyse, Stevens-Johnson-Syndrom, Erythema multiforme (siehe Abschnitt 4.4)
	Nicht bekannt	Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS Syndrom), akute generalisierte exanthematische Pustulose (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Gelegentlich	Erhöhtes Blutkreatinin, erhöhter Blutharnstoff
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Entzündung, Schmerzen
	Gelegentlich	Thrombophlebitis, Schmerzen an der Injektionsstelle

Kinder und Jugendliche

Meropenem ist für Kinder über 3 Monaten zugelassen. Basierend auf den nur begrenzt vorliegenden Daten gibt es keine Belege für ein erhöhtes Risiko für Nebenwirkungen bei Kindern. Alle gemeldeten Nebenwirkungen sind konsistent mit den Nebenwirkungen in der adulten Population.

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

4.9 Überdosierung

Eine relative Überdosierung ist bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion möglich, wenn die Dosierung nicht, wie in Abschnitt 4.2 beschrieben, angepasst wurde. Begrenzte Erfahrungen seit Markteinführung deuten darauf hin, dass, wenn bei einer Überdosierung Nebenwirkungen auftreten, diese dem in Abschnitt 4.8 beschriebenen Nebenwirkungsprofil entsprechen. In der Regel sind diese Nebenwirkungen von geringer Intensität und klingen nach Absetzen oder einer Dosisreduktion wieder ab. Symptomatische Behandlungen werden in Betracht gezogen.

Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion erfolgt die renale Eliminierung schnell (siehe Abschnitt 5.2). 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.

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 ($T > \text{MHK}$) überschreitet, am besten mit der Wirksamkeit korreliert. In präklinischen Modellen zeigte Meropenem bei Plasmakonzentrationen von etwa 40 % des Dosierungsintervalls über der MHK des infizierenden Organismus Aktivität. Dieses Ergebnis wurde klinisch nicht belegt.

Resistenzmechanismus

Eine bakterielle Resistenz gegenüber Meropenem kann resultieren aus:

- (1) eingeschränkter Durchlässigkeit der äußeren Membran gramnegativer Bakterien (durch verminderte Produktion von Porinen),
- (2) reduzierter Affinität der Meropenem bindenden PBPs,
- (3) erhöhter Expression der Komponenten von Effluxpumpen und
- (4) einer Synthese von Beta-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 oder (eine) Effluxpumpe(n) zustande kommt.

Grenzwertkonzentrationen

Die klinischen Grenzwerte des European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) für den MHK-Test werden in Tabelle 5 aufgelistet.

**Tabelle 5 Klinische MHK-Grenzwerte für Meropenem gemäß EUCAST
(01.01.2022, v. 12.0)**

Organismus	Empfindlich (S) (mg/l)	Resistent (R) (mg/l)
<i>Enterobacterales</i> (Infektionen außer Meningitis)	≤ 2	> 8
<i>Enterobacterales</i> (Meningitis)	≤ 2	> 2
<i>Pseudomonas</i> spp., <i>P. aeruginosa</i> (Infektionen außer Meningitis)	≤ 2	> 8
<i>P. aeruginosa</i> (Meningitis)	≤ 2	> 2
<i>Acinetobacter</i> spp. (Infektionen außer Meningitis)	≤ 2	> 8
<i>Acinetobacter</i> spp. (Meningitis)	≤ 2	> 2
<i>Staphylococcus</i> spp.	Fußnote ¹	Fußnote ¹
<i>Enterococcus</i> spp.	--	--
<i>Streptococcus</i> Gruppen A, B, C, G	Fußnote ²	Fußnote ²
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (Infektionen außer Meningitis)	≤ 2	> 2
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (Meningitis)	≤ 0,25	> 0,25
<i>Streptococcus viridans</i> -Gruppe	≤ 2	> 2
<i>Haemophilus influenzae</i> (Infektionen außer Meningitis)	≤ 2	> 2
<i>Haemophilus influenzae</i> (Meningitis)	≤ 0,25	> 0,25
<i>Moraxella catarrhalis</i> ³	≤ 2	> 2
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	unzureichende Nachweise	unzureichende Nachweise
<i>Neisseria meningitidis</i> ^{3,4}	≤ 0,25	> 0,25
<i>Bacteroides</i> spp. ⁵	≤ 1	> 1
<i>Prevotella</i> spp.	≤ 0,25	> 0,25
<i>Fusobacterium necrophorum</i>	≤ 0,03	> 0,03
<i>Clostridium perfringens</i>	≤ 0,125	> 0,125
<i>Cutibacterium acnes</i>	≤ 0,125	> 0,125
<i>Listeria monocytogenes</i>	≤ 0,25	> 0,25
<i>Aerococcus sanguinicola</i> und <i>urinae</i>	≤ 0,25	> 0,25
<i>Kingella kingae</i>	≤ 0,03	> 0,03
<i>Achromobacter xylosoxidans</i>	≤ 1	> 4
<i>Vibrio</i> spp.	≤ 0,5	> 0,5
<i>Bacillus</i> spp. (außer <i>B. anthracis</i>)	≤ 0,25	> 0,25
<i>Burkholderia pseudomallei</i>	≤ 2	> 2
Speziesunabhängige Grenzwerte	≤ 2	> 8

- ¹ Die Empfindlichkeit von Staphylokokken gegenüber Carbapenemen wird von der Cefotaxim-Empfindlichkeit abgeleitet.
- ² Die Empfindlichkeit der Streptokokken-Gruppen A, B, C und G gegenüber Carbapenemen wird von der Benzylpenicillin-Empfindlichkeit abgeleitet.
- ³ Resistente Isolate sind selten oder noch nicht berichtet worden. Die Tests zur Identifizierung und Empfindlichkeitsbestimmung müssen für jedes solcher Isolate wiederholt werden und das Isolat muss an ein Referenz-Labor geschickt werden.
- ⁴ Grenzwerte für schwere, systemische Infektionen mit *N. meningitidis* (Meningitis mit oder ohne Sepsis) wurden nur für Meropenem festgelegt.
- ⁵ Einige Isolate mit einem MHK-Grenzwert von 1 mg/l können *cfiA*-Gene beherbergen.

-- = 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.

Die Prävalenz erworbener Resistenzen kann bei einzelnen Spezies in geographischer und zeitlicher Hinsicht variieren. Deshalb sind, insbesondere bei der Behandlung schwerer Infektionen, lokale Informationen über Resistenzen einzuholen. Wenn aufgrund der lokalen Prävalenz von Resistenzen der Nutzen der Substanz bei zumindest einigen Infektionsarten infrage stellt, ist, wenn nötig, Expertenrat einzuholen.

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

Im Allgemeinen empfindliche Spezies

Grampositive Aerobier

Enterococcus faecalis^S

Staphylococcus aureus (Methicillin-empfindlich)^E

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

Streptococcus agalactiae (Gruppe B)

Streptococcus milleri-Gruppe (*S. anginosus*, *S. constellatus* und *S. intermedius*)

Streptococcus pneumoniae

Streptococcus pyogenes (Gruppe A)

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

Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können

Grampositive Aerobier

Enterococcus faecium^{S†}

Gramnegative Aerobier

Acinetobacter-Spezies

Burkholderia cepacia

Pseudomonas aeruginosa

Von Natur aus resistente Mikroorganismen

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 *Staphylococci* sind resistent gegenüber Meropenem

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

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Bei gesunden Probanden beträgt die mittlere Plasmahalbwertszeit 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, 1 000 und 2 000 mg ergeben mittlere $C_{\max}$ -Werte von etwa 23, 49 bzw. 115 µg/ml; die entsprechenden AUC-Werte betragen 39,3; 62,3 sowie 153 µg·h/ml. Nach Infusion von 500 mg bzw. 1 000 mg über 5 Minuten 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 1 000 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 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 ($\text{CrCL} < 80 \text{ ml/min}$) 2,4-fach bei Patienten mit mäßigen Funktionsstörungen ($\text{CrCL} 33\text{-}74 \text{ ml/min}$), 5-fach bei schweren Funktionsstörungen ($\text{CrCL} 4\text{-}23 \text{ ml/min}$) und 10-fach bei dialysepflichtigen Patienten ($\text{CrCL} < 2 \text{ ml/min}$). 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 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 von Erwachsenen nach Gabe von 500 mg-, 1 000 mg- und 2 000-mg-Dosierungen entsprachen. Vergleiche zeigten weiterhin eine konsistente Pharmakokinetik zwischen den Dosierungen sowie Halbwertszeiten, die denen bei Erwachsenen glichen, mit Ausnahme der jüngsten Kinder (< 6 Monate $t_{1/2}$ 1,6 Stunden). Die mittlere Meropenem-Clearance betrug 5,8 ml/min/kg (6 - 12 Jahre), 6,2 ml/min/kg (2 - 5 Jahre), 5,3 ml/min/kg (6 - 23 Monate) und 4,3 ml/min/kg (2 - 5 Monate). Etwa 60 % der Dosis werden innerhalb von 12 Stunden unverändert als Meropenem über den Urin ausgeschieden, weitere 12 % als dessen Metabolit. Meropenem-Konzentrationen im Liquor cerebrospinalis von Kindern die an Meningitis erkrankt sind, liegen bei etwa 20 % der entsprechenden Plasmaspiegel, wobei es eine signifikante interindividuelle Variabilität gibt.

Die Pharmakokinetik von Meropenem bei Neugeborenen, die eine antiinfektive Behandlung benötigten, zeigte bei einer mittleren Halbwertszeit von 2,9 Stunden eine größere Clearance bei Neugeborenen mit einem höheren chronologischen Alter oder Gestationsalter. Eine Monte-Carlo-Simulation, die auf einem Populations-PK-Modell beruhte, zeigte, dass ein Dosierungsschema von 20 mg/kg alle 8 Stunden bei 95 % der Frühgeborenen und 91 % der zum Termin Geborenen zu 60 % T > MHK für *P. aeruginosa* führte.

Ältere Patienten

Pharmakokinetische Studien bei gesunden älteren Probanden (65 - 80 Jahre) zeigten eine Abnahme der Meropenem-Plasma-Clearance, die mit der altersbedingten Reduktion der Kreatinin-Clearance korreliert sowie eine geringere Reduktion der nicht-renalen Clearance. Eine Dosierungsanpassung ist bei älteren Patienten nicht notwendig, außer bei Fällen mäßiger bis schwerer Störungen der Nierenfunktion (siehe Abschnitt 4.2).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Untersuchungen an Tieren weisen darauf hin, dass Meropenem gut nierenverträglich ist. Histologische Befunde einer Schädigung der Nierentubuli wurden in Mäusen und Hunden lediglich nach Einmaldosen von 2 000 mg/kg und mehr beobachtet sowie bei Affen bei 500 mg/kg in einer 7 Tage-Studie.

Meropenem wird vom Zentralnervensystem allgemein gut vertragen. Wirkungen wurden in Studien zur akuten Toxizität an Nagetieren bei Dosierungen über 1 000 mg/kg beobachtet. Die intravenöse LD₅₀ von Meropenem bei Nagetieren beträgt mehr als 2 000 mg/kg.

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

In konventionellen Studien zur Genotoxizität ergab sich kein Hinweis auf ein mutagenes Potenzial und in Studien an Ratten mit Dosierungen bis zu 750 mg/kg und Affen mit bis zu 360 mg/kg wurde kein Hinweis auf eine Reproduktionstoxizität oder ein teratogenes Potenzial nachgewiesen.

Es gab keinen Hinweis auf eine erhöhte Empfindlichkeit juveniler Tiere gegenüber Meropenem im Vergleich zu erwachsenen Tieren. Die intravenöse Formulierung wurde in Tierstudien gut vertragen.

In Tierstudien zeigte der einzige Metabolit von Meropenem ein vergleichbares Toxizitätsprofil wie die Muttersubstanz.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumcarbonat

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre

Intravenöse Bolusinjektion

Die gebrauchsfertigen Lösungen zur intravenösen Injektion müssen sofort verwendet werden. Der Zeitraum zwischen dem Beginn der Herstellung der gebrauchsfertigen Lösung und dem Ende der intravenösen Injektion soll eine Stunde nicht überschreiten.

Intravenöse Infusion

Die gebrauchsfertige Lösung muss sofort nach der Rekonstitution verdünnt werden. Der Zeitraum zwischen dem Beginn der Herstellung der gebrauchsfertigen Lösung und dem Ende der intravenösen Infusion soll eine Stunde nicht überschreiten.

Die gebrauchsfertige Lösung nicht einfrieren.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchstechflasche aus klarem Glas mit Brombutylgummistopfen mit Aluminiumkappe und grauem Flip-off-Verschluss aus Kunststoff. Die Durchstechflaschen sind in Umkartons verpackt.

Packungsgrößen: 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

Jede Durchstechflasche ist nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt.

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

Intravenöse Bolusinjektion

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

Die Rekonstitutionszeit beträgt nicht mehr als 2 Minuten.

Intravenöse Infusion

Zur intravenösen Infusion können Durchstechflaschen mit Meropenem direkt mit Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) Infusionslösung oder Glucose 50 mg/ml (5 %) Infusionslösung zubereitet werden und mit demselben Lösungsmittel zu einer Endkonzentration zwischen 1 und 20 mg/ml verdünnt werden.

Nach der Rekonstitution

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

Der pH-Wert der Lösung nach Rekonstitution beträgt 7,3 bis 8,3.

Die Lösung muss vor Gebrauch geschüttelt werden. Die Lösungen sind vor der Gabe visuell auf Partikel und Verfärbungen zu untersuchen. Nur klare, farblose bis gelbe Lösungen ohne Partikel dürfen verwendet werden.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

AS "Kalceks"

Krustpils iela 71E

1057 RIGA

Lettland

Mitvertrieb:

Grindeks Kalceks Deutschland GmbH

Thaerstraße 4a

47533 Kleve

Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER

7005845.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

27 September 2023

10. STAND DER INFORMATION

06/2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig