

FA Anlage

zum Zulassungsbescheid Zul.-Nr. 80488.00.00

FB Wortlaut der für die Fachinformation vorgesehenen Angaben

Fachinformation

FC 1. Bezeichnung des Arzneimittels

Meropenem Eberth 1 g Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung oder Infusionslösung

FD 2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede Durchstechflasche enthält Meropenem 3 H₂O entsprechend 1000 mg Meropenem.

Sonstiger Bestandteil:

Jede 1 g-Durchstechflasche enthält 208 mg Natriumcarbonat entsprechend etwa 4,0 mmol Natrium (ungefähr 90 mg).

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1

FE 3. Darreichungsform

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

FG 4. Klinische Angaben

FH 4.1 Anwendungsgebiete

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

- Schwerwiegende Pneumonien, einschließlich Pneumonien, welche durch Krankenhauskeime oder durch Beatmungsgeräte hervorgerufen werden, ,
- 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, welche an einer Bakteriämie leiden, welche mit den oben genannten Erkrankungen in Verbindung steht oder im Verdacht steht, mit den oben genannten Erkrankungen in Verbindung zu stehen.

Meropenem kann zur Behandlung von neutropenischen Patienten, die an Fieber leiden eingesetzt werden, wenn der Verdacht besteht, dass die Erkrankung auf einer bakteriellen Infektion beruht.

Die offiziellen Richtlinien zum ordnungsgemäßen Gebrauch von Antibiotika sind zu beachten.

FN 4.2

Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die unten aufgeführten Tabellen enthalten allgemeine Empfehlungen zur Dosierung.

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

Eine Dosierung von bis zu 2 g dreimal täglich bei 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 nosokomialen Infektionen, welche durch empfindliche Bakterien (wie z.B. Enterobacteriaceae, durch *Pseudomonas aeruginosa*, oder *Acinetobacter* spp.) hervorgerufen werden oder bei sehr schwerwiegenden Infektionen...

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

Erwachsene und Jugendliche

Infektionen	Dosis, alle 8 Stunden zu verabreichen
Schwerwiegende Pneumonien, einschließlich Pneumonien, welche durch Krankenhauskeime oder durch Beatmungsgeräte hervorgerufen werden	500 mg oder 1 g
Broncho-pulmonale Infektionen bei zystischer Fibrose	2 g
Komplizierte Infektionen der Nieren und ableitenden Harnwege	500 mg oder 1 g
Komplizierte intraabdominelle Infektionen	500 mg oder 1 g
Intra- und postpartale Infektionen	500 mg oder 1 g
Komplizierte Haut- und Weichteilinfektionen	500 mg oder 1 g
Akute bakterielle Meningitis	2 g
Behandlung von Fieberepisoden bei neutropenischen Patienten	1 g

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

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

Eingeschränkte Nierenfunktion

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

Kreatinin-Clearance (ml/min)	Dosis (basierend auf einer Dosierungseinheit von 500 mg, 1 g oder 2 g alle 8 Stunden, wie oben angegeben)	Dosierungshäufigkeit
26 - 50	1 Dosierungseinheit	alle 12 Stunden
10 - 25	½ Dosierungseinheit	alle 12 Stunden
< 10	½ Dosierungseinheit	alle 24 Stunden

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

Es gibt keine gesicherten Dosisempfehlungen für Patienten mit Peritonealdialyse.

Eingeschränkte Leberfunktion

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

Dosierung bei älteren Patienten

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

Pädiatrische Patientengruppen

Kinder unter 3 Monaten

Die Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern unter 3 Monaten wurde nicht untersucht und eine optimale Dosierung wurde nicht ermittelt. Es liegen jedoch begrenzte Daten zur Pharmakokinetik vor, die auf eine Dosierung von 20 mg/kg alle 8 Stunden als angemessene Behandlung hindeuten.

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

Die empfohlenen Dosierungen sind in der folgenden Tabelle zusammengestellt:

Infektion	Dosis, alle 8 Stunden zu verabreichen
Pneumonien, einschließlich ambulanter und nosokomialer Pneumonien	10 oder 20 mg/kg
Broncho-pulmonale Infektionen bei zystischer Fibrose	40 mg/kg
Komplizierte Infektionen der Nieren und ableitenden Harnwege	10 oder 20 mg/kg
Komplizierte intraabdominale 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 Erwachsenenendosis angewendet werden.

Für Kinder mit einer Nierenfunktionsstörung liegen keine Erfahrungen vor.

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

FI 4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der sonstigen Bestandteile.

Überempfindlichkeit gegenüber einem anderen Carbapenem-Antibiotikum. Schwere Überempfindlichkeit (z. B. anaphylaktische Reaktion, schwere Hautreaktion) gegenüber anderen Betalaktam-Antibiotika (z. B. Penicillinen oder Cephalosporinen)

FK 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.

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

Resistenzen der Peneme gegen *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* und *Acinetobacter spp.* variieren innerhalb der Europäischen Union. Verordner

sollten daher die lokale Resistenz des zu behandelnden Bakteriums gegen Peneme beachten.

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 Carbapenemen, Penicillinen oder anderen Betalaktam-Antibiotika in der Anamnese, können auch auf Meropenem überempfindlich reagieren.

Vor Beginn einer Behandlung mit Meropenem sollten frühere Überempfindlichkeitsreaktionen gegen Betalaktam-Antibiotika sorgfältig erfragt werden.

Bei Auftreten schwerer allergischer Reaktionen sollte das Arzneimittel abgesetzt und es sollten angemessene Maßnahmen ergriffen werden.

Antibiotika-assoziierte Kolitis

Es wurde, wie bei fast allen Antibiotika, auch bei Meropenem Eberth über eine Antibiotika-assoziierte Kolitis oder pseudomembranöse Kolitis berichtet. Sie können in ihrem Schweregrad von leicht bis lebensbedrohlich variieren. Es ist daher wichtig, diese Diagnose bei Patienten in Betracht zu ziehen, bei denen während oder nach der Verabreichung von Meropenem eine Diarrhö auftritt (siehe Abschnitt 4.8). Eine Beendigung der Therapie mit Meropenem und die Einleitung einer spezifischen Behandlung gegen *Clostridium difficile* sollten in Betracht gezogen werden. Arzneimittel, die die Peristaltik unterdrücken, sollten nicht angewendet werden.

Krämpfe

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 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).

Direkter Antiglobulintest (Coombs-Test) mit Serokonversion

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

Gleichzeitige Anwendung von Meropenem und Valproinsäure/Natriumvalproat/Valpromid

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

Kinder

Meropenem ist für Kinder über 3 Jahren zugelassen. Es gibt keine Anzeichen für ein gesteigertes Risiko von Nebenwirkungsreaktionen bei Kindern, da diese auf beschränkten Daten basieren. Alle vorliegenden Berichte sind in Einklang mit den Ereignissen, welche bei Erwachsenen beobachtet wurden.

Meropenem Eberth enthält Natrium.

Meropenem Eberth 500 mg: Dieses Arzneimittel enthält etwa 2 mmol Natrium je 500 mg, was bei Patienten unter natriumkontrollierter Diät berücksichtigt werden sollte.

Meropenem Eberth 1 g: Dieses Arzneimittel enthält etwa 4 mmol Natrium je 1000 mg, was bei Patienten unter natriumkontrollierter Diät berücksichtigt werden sollte

FM 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 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 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 Antikoagulanzen überprüft werden.

FL 4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine oder nur begrenzte Daten über die Verwendung von Meropenem bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien lassen nicht auf direkte oder indirekte schädliche Auswirkungen auf die Reproduktionstoxizität schließen (siehe Abschnitt 5.3).

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

Stillzeit

Es gibt Berichte über die Ausscheidung kleiner Mengen Meropenem in die menschliche Muttermilch. Meropenem sollte nicht bei stillenden Frauen angewendet werden, es sei denn der potentielle Nutzen rechtfertigt das potenzielle Risiko für den Säugling.

FQ 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. Jedoch sollten Sie beim Fahren eines Fahrzeugs oder beim Bedienen von Maschinen bedenken, dass Kopfschmerzen, Parästhesien und Krämpfe mit der Behandlung mit Meropenem einhergehen.

FJ 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 durch Meropenem ausgelösten Änderungen von Laborparametern waren Thrombozytose (1,6 %) und ein Anstieg der Leberenzyme (1,5 – 4,3 %).

Tabellarische Auflistung der Risiken von Nebenwirkungsreaktionen

In der nachstehenden Tabelle sind alle Nebenwirkungen nach Systemorganklassen und Häufigkeit geordnet aufgeführt: sehr häufig ($\geq 1/10$);

häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$ 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
Blutbildendes und lymphatisches System	Häufig	Thrombozythämie
	Gelegentlich	Eosinophilie, Thrombozytopenie, Leukopenie, Neutropenie, Agranulozytose, hämolytische Anämie
Störungen des Immunsystems	Gelegentlich	Angioödem, Anaphylaxie (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4)
Störungen des Nervensystems	Häufig	Kopfschmerzen
	Gelegentlich	Parästhesien
	Selten	Krampfanfälle (siehe Abschnitt 4.4)
Gastrointestinale Störungen	Häufig	Durchfall, Erbrechen, Übelkeit, Bauchschmerzen
	Gelegentlich	Antibiotika-assoziierte Kolitis (siehe Abschnitt 4.4)
Störungen der Leber und der Galle	Häufig	Anstieg der Serumkonzentration der Transaminasen, Anstieg der alkalischen Phosphatase, Anstieg der Laktatdehydrogenase
	Gelegentlich	Anstieg des Bilirubinswertes
Störungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig	Ausschlag, Juckreiz
	Nicht bekannt	Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischer Beteiligung (DRESS-Syndrom; <i>Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms</i>)
	Gelegentlich	Urtikaria, toxische epidermale Nekrolyse, Stevens-Johnson-Syndrom, Erythema multiforme
Allgemeine Störungen und Störungen am	Häufig	Entzündung, Schmerzen

Anwendungsort

Gelegentlich

Thrombophlebitis
Schmerzen an der
Injektionsstelle

Kinder

Meropenem ist für Kinder über 3 Jahren zugelassen. Es gibt keine Anzeichen für ein gesteigertes Risiko von Nebenwirkungsreaktionen bei Kindern, da diese auf beschränkten Daten basieren. Alle vorliegenden Berichte sind in Einklang mit den Ereignissen, welche bei Erwachsenen beobachtet wurden.

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.

FO 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. Eine symptomatische Behandlung sollte in Betracht gezogen werden.

Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion erfolgt die renale Eliminierung schnell.

Eine Hämodialyse eliminiert Meropenem Eberth und dessen Metaboliten.

FF 5.

Pharmakologische Eigenschaften

F1 5.1

Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antibiotika für den systemischen Gebrauch, Carbapeneme, ATC-Code: J01D H02

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 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 (2013-02-11, v. 3.1)

Erreger	empfindlich (S) (mg/l)	resistent (R) (mg/l)
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 2	> 8
<i>Pseudomonas Spp</i>	≤ 2	> 8
<i>Acinetobacter Spp</i>	≤ 2	> 8
<i>Streptococcus</i> -Gruppen A, B, C, G	--- ⁶	--- ⁶
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹	≤ 2	> 2
<i>Viridans</i> – Untergruppe <i>streptococci</i> ²	≤ 2	> 2
<i>Enterococcus Spp</i>	--	--
<i>Staphylococcus Spp</i> ²	--- ³	--- ³
<i>Haemophilus influenzae</i> ^{1,2} und <i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 2	> 2
<i>Neisseria meningitidis</i> ^{2,4}	≤ 0.25	> 0.25
grampositive Anaerobier außer <i>Clostridium difficile</i>	≤ 2	> 8

gramnegative Anaerobier	≤ 2	> 8
<i>Listeria monocytogenes</i>	$\leq 0,25$	$> 0,25$
speziesunabhängige Grenzwertkonzentrationen ⁵	≤ 2	> 8

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

² Stämme 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 MHK-Werten über der derzeitigen Resistenz-Grenzwertkonzentration keinen Beweis für ein klinisches Ansprechen gibt, sollten sie als resistent bezeichnet werden.

³ Die Methicillin-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 für Spezies verwendet, die nicht in der Tabelle oder den Fußnoten erwähnt werden. Nicht Spezies-bezogene Grenzwerte basieren auf den folgenden Dosierungen: EUCAST Grenzwerte sind anwendbar auf Meropenem 1000 mg bei 3 täglicher intravenöser Gabe über 30 Minuten als niedrigste Dosierung. 2 g mit 3 täglicher Gabe wird nur bei sehr schwerwiegenden Infektionen und nach Beachtung des I/R-Grenzwertes in Betracht gezogen.

⁶ Die Betalaktam-Empfindlichkeit der Streptococcus Gruppen A, B, C, G wurde von deren Penicillinempfindlichkeit abgeleitet.

-- = Empfindlichkeitsprüfungen werden nicht empfohlen, da sich die Spezies für eine Behandlung mit diesem Arzneimittel kaum anbietet. Isolate werden gemäß früherer Ergebnisse mit R klassifiziert.

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^{ET}

Gramnegative Aerobier

Acinetobacter-Spezies
Burkholderia cepacia
Pseudomonas aeruginosa

Inhärent resistente Erreger

Gramnegative Aerobier
Stenotrophomonas maltophilia
Legionella-Spezies

Andere Mikroorganismen

Chlamydophila pneumoniae
Chlamydophila psittaci
Coxiella burnetii
Mycoplasma pneumoniae

[§] Spezies, die eine natürliche mittlere Empfindlichkeit aufweisen.

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

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

Maliasmus und Melioidose: Die Anwendung von Meropenem beim Menschen basiert auf Sensibilitätsuntersuchungen in vitro mit *B. mallei* und *B. pseudomallei* und auf begrenzten humanen Daten. Behandelnde Ärzte sollten sich auf nationale und/oder internationale Konsensdokumente zur Behandlung von Maliasmus und Melioidose beziehen.

F2 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.

Metabolismus

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

Elimination

Meropenem wird hauptsächlich in unveränderter Form über die Nieren ausgeschieden; ungefähr 70 % (50-75 %) einer Dosis werden innerhalb von 12 Stunden als unveränderte Substanz ausgeschieden. Weitere 28 % werden als mikrobiologisch inaktiver Metabolit wiedergefunden. Nur etwa 2 % der Dosis

werden über die Faeces eliminiert. Die gemessene renale *Clearance* und die Wirkung von Probenecid zeigen, dass Meropenem sowohl der Filtration als auch der tubulären Sekretion unterliegt. Die Kinetik von Meropenem verläuft bis zu einer Dosierung von 1 g linear.

Niereninsuffizienz

Bei renaler Insuffizienz ergaben sich höhere AUC-Werte und eine längere Halbwertszeit von Meropenem. Die AUC erhöhte sich im Vergleich zu gesunden Probanden ($CrCL < 80$ ml/min) 2,4fach bei Patienten mit mäßigen Funktionsstörungen ($CrCL$ 33-74 ml/min), 5fach bei schweren Funktionsstörungen ($CrCL$ 4-23 ml/min) und 10fach bei dialysepflichtigen Patienten ($CrCL < 2$ ml/min). Die AUC des mikrobiologisch inaktiven Metaboliten mit offenem Beta-Laktam-Ring 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). 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).

F3 5.3

Präklinische Daten zur Sicherheit

Untersuchungen an Tieren weisen darauf hin, dass Meropenem gut nierenverträglich ist. Histologische Befunde einer Schädigung der Nierentubuli gab es in einer Studie bei Mäusen und Hunden über 7 Tage nach einer Einmal-Dosis nur bei Dosierungen von 2000 mg/kg und mehr und bei Affen bei 500 mg/kg.

Meropenem wird vom Zentralnervensystem grundsätzlich gut vertragen. Wirkungen wurden in Studien zur akuten Toxizität an Nagetieren bei Dosierungen über 1000 mg/kg beobachtet. Die intravenöse LD₅₀ von Meropenem bei Nagetieren beträgt mehr als 2000 mg/kg.

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

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

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.

FR 6.

Pharmazeutische Angaben

F7 6.1

Liste der sonstigen Bestandteile

Meropenem Eberth 1 g: Natriumcarbonat

FS 6.2 Inkompatibilitäten

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

FT 6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

Nach Herstellung der gebrauchsfertigen Lösung:

Verabreichung einer intravenösen Bolusinjektion

Eine Lösung zur Bolusinjektion wird durch Auflösen des Arzneimittels in Wasser zur Injektion bis zu einer Endkonzentration von 50 mg/ml hergestellt. Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Lösung zur Bolusinjektion wurde für 3 Stunden bei bis zu 25 °C oder 12 Stunden im Kühlschrank (2 - 8 °C) nachgewiesen.

Vom mikrobiologischen Standpunkt aus sollte die gebrauchsfertige Lösung sofort verwendet werden, es sei denn, die Methode des Öffnens / Rekonstituierens / Verdünnens schließt das Risiko einer mikrobiellen Kontamination aus.

Bei nicht sofortiger Verwendung liegen die Dauer und Bedingungen der Aufbewahrung in der Verantwortung des Anwenders.

Verabreichung einer intravenösen Infusion

Eine Infusionslösung wird hergestellt, indem das Arzneimittel entweder in 0,9 %iger Natriumchlorid-Lösung zur Infusion oder 5 %iger Dextrose-Lösung zur Infusion zu einer Endkonzentration von 1 - 20 mg/ml aufgelöst wird.

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Infusionslösung mit 0,9%iger Natriumchlorid-Lösung wurde für 8 Stunden bei bis zu 25 °C oder 24 Stunden im Kühlschrank (2 - 8 °C) nachgewiesen.

Vom mikrobiologischen Standpunkt aus sollte die gebrauchsfertige Lösung sofort verwendet werden, es sei denn, die Methode des Öffnens / Rekonstituierens / Verdünnens schließt das Risiko einer mikrobiellen Kontamination aus.

Bei nicht sofortiger Verwendung liegen die Dauer und Bedingungen der Aufbewahrung in der Verantwortung des Anwenders.

Die rekonstituierte Lösung des Produkts in 5%iger Dextrose-Lösung sollte innerhalb von 30 Minuten nach der Rekonstitution verwendet werden.

Die zubereiteten Lösungen sollen nicht eingefroren werden.

FX 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

Die gebrauchsfertige Lösung nicht einfrieren.

Lagerbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

FY 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Meropenem Eberth 1 g
1348 mg Pulver in einer 20-ml-Durchstechflasche aus Typ I Glas mit Stopfen (grauer Gummistopfen) mit einer Aluminiumkappe.
Das Arzneimittel wird in Packungen mit 10 Durchstechflaschen angeboten.

F4 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.

Infusion

Zur intravenösen Infusion können Durchstechflaschen mit Meropenem direkt mit 0,9%igem Natriumchlorid oder 5%iger Glukoselösung zur Infusion zubereitet werden.

Jede Durchstechflasche 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 entsorgen.

FZ 7. Inhaber der Zulassung

Dr. Friedrich Eberth Arzneimittel GmbH
Am Bahnhof 2
92289 Ursensollen
Deutschland
Telefon: 0049 (0)–9628 / 92 37 67-0
Telefax: 0049 (0)–9628 / 92 37 67-99
E-Mail: info@eberth.de

F5 8. Zulassungsnummer(n)

80488.00.00

F6 9. Datum der Erteilung der Zulassung

17.11.2011

F10 10. Stand der Information

September 2021

F11 11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig