Pfizer

Meronem®

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Meronem® 1 000 mg Pulver zur Herstellung einer Injektions-/ Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Meronem 1 000 mg
Jede Durchstechflasche enthält Meropenem 3 H_2O, entsprechend 1 000 mg Meropenem.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
Jede 1 000-mg-Durchstechflasche enthält 208 mg Natriumcarbonat, entsprechend etwa 4 mmol Natrium (ungefähr 90 mg).

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

Meronem 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 krankenhausbedingter und durch künstliche Beatmung erworbener 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.

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

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

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die unten aufgeführten Tabellen enthalten allgemeine Empfehlungen zur Dosierung.

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

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

Siehe Tabelle oben

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-Dosis stützen.

Siehe Tabelle unten

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.

Erwachsene und Jugendliche

Infektion	Dosis, alle 8 Stunden zu verabreichen
Schwere Pneumonien, einschließlich krankenhausbedingter und durch künstliche Beatmung erworbener 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

Pädiatrische Patientengruppen
Kinder unter 3 Monaten
Die Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern unter 3 Monaten wurde nicht untersucht und eine optimale Dosierung wurde nicht ermittelt. Es liegen jedoch begrenzte Daten zur Pharmakokinetik vor, die auf eine Dosierung von 20 mg/kg alle 8 Stunden als angemessene Behandlung hindeuten (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder ab 3 Monaten bis 11 Jahren und bis zu 50 kg Körpergewicht
Die empfohlenen Dosierungen sind in der folgenden Tabelle auf Seite 2 zusammengestellt.

Kinder mit einem Körpergewicht über 50 kg
Es sollte die Erwachsenendosis angewendet werden.

Für Kinder mit einer Nierenfunktionsstörung liegen keine Erfahrungen vor.

Art der Anwendung

Meropenem wird üblicherweise als intravenöse Infusion über etwa 15 bis 30 Minuten verabreicht (siehe 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 begrenzte Daten zur Sicherheit der Anwendung einer 40 mg/kg-Bolusinjektion bei Kindern vor.

Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitte 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 Hautreak-

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

Infektion	Dosis, alle 8 Stunden zu verabreichen
Schwere Pneumonien, einschließlich krankenhausbedingter und durch künstliche Beatmung erworbener 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

tion) 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 Antibiotika und Risiko der Selektion Carbapenem-resistenter Bakterien abgewogen werden, ob diese Therapie 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 einer schweren allergischen Reaktion 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 bei Meropenem über eine Antibiotika-assoziierte Kolitis oder pseudomembranöse Kolitis berichtet. Sie können in ihrem Schweregrad von leicht bis lebensbedrohlich variieren. Es ist daher wichtig, diese Diagnose bei Patienten in Betracht zu ziehen, bei denen während oder nach der Verabreichung von Meropenem eine Diarrhö auftritt (siehe Abschnitt 4.8). Eine Beendigung der Therapie mit Meropenem und die Einleitung einer spezifischen Behandlung gegen *Clostridium difficile* sollten in Betracht gezogen werden. Arzneimittel, die die Peristaltik unterdrücken, sollten nicht angewendet werden.

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

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

Meronem enthält Natrium.

Meronem 1 000 mg: Dieses Arzneimittel enthält 90 mg Natrium pro 1 000 mg 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 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 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 Einfluss des Antibiotikums auf den Anstieg der INR *(international normalised ratio)* ist daher schwierig zu bestimmen. Die INR sollte während und kurz nach der gleichzeitigen Verabreichung von Antibiotika mit oralen Antikoagulanzien überprüft werden.

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 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 potenzielle Nutzen 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 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 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 ein Anstieg der Leberenzyme (1,5 – 4,3 %).

Tabellarische Aufstellung der Risiken von Nebenwirkungen
In der nebenstehenden Tabelle sind alle Nebenwirkungen nach Systemorganklassen und Häufigkeit geordnet aufgeführt: sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100 bis < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1 000 bis < 1/100); selten (≥ 1/10 000 bis < 1/1 000); sehr selten (< 1/10 000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitskategorie werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Kinder
Meronem ist für die Anwendung bei Kindern ab einem Alter von 3 Monaten zugelassen. Basierend auf den wenigen verfügbaren Daten, gibt es keinen Hinweis auf ein erhöhtes Nebenwirkungsrisiko bei Kindern. Alle Berichte sind 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 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. 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.

Tabelle 1

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, Neutropenie, Leukopenie, 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, Bauchschmerzen, Erbrechen, Übelkeit
	Gelegentlich	Antibiotika-assoziierte Kolitis (siehe Abschnitt 4.4)
Leber- und Gallenerkrankungen	Häufig	Anstieg der Serumkonzentration der Transaminasen, Anstieg der alkalischen Phosphatase, Anstieg der Laktatdehydrogenase
	Gelegentlich	Anstieg des Bilirubinwertes
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	Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischer Beteiligung, 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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

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>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 Effluxpumpe(n) zustande kommt.

Klinische MHK-Grenzwerte für Meropenem gemäß EUCAST (2013-02-11, 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 und 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 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] Isolate mit MHK-Werten über der empfindlichen Grenzwertkonzentration sind sehr selten oder wurden noch nicht beobachtet. Die Tests zur Identifikation und Empfindlichkeit bei diesen Isolaten müssen wiederholt werden. Sollte sich das Ergebnis bestätigen, muss das Isolat zu einem Referenzlabor geschickt werden. Solange es für bestätigte Isolate mit MHK-Werten über der derzeitigen Resistenz-Grenzwertkonzentration keinen Beweis für ein klinisches Ansprechen gibt, sollten sie als resistent bezeichnet werden.

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

[4] Die Grenzwerte beziehen sich nur auf Meningitis.

[5] Speziesunabhängige Grenzwerte wurden durch die Verwendung von PK/PD-Daten definiert. Sie sind unabhängig von der Verteilung von MHK-Werten bei einzelnen Spezies. Sie werden nur für Organismen verwendet, die keine spezifischen Grenzwertkonzentrationen besitzen.
Speziesunabhängige Grenzwertkonzentrationen basieren auf den folgenden Dosierungen: EUCAST-Grenzwertkonzentrationen gelten für Meropenem 1 000 mg 3-mal täglich, als niedrigste Dosis intravenös über 30 Minuten verabreicht.
Eine Dosierung von 2 g, 3-mal täglich, wurde für schwerwiegende Infektionen und zur Festlegung des I/R-Grenzwertes in Betracht gezogen.

[6] Die Penicillin-Empfindlichkeit lässt Rückschlüsse auf die Beta-Laktam-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.

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

Siehe obenstehende Tabelle

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 folgenden Angaben entsprechen den europäisch harmonisierten Daten mit Stand vom Oktober 2018. Die Daten zur aktuellen Resistenzsituation für Meropenem in Deutschland finden Sie als weitere Angabe nach Abschnitt 11. am Ende dieser Fachinformation.

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

Im Allgemeinen empfindliche Erreger
Grampositive Aerobier
Enterococcus faecalis[$]
Staphylococcus aureus
(nur Methicillin-empfindliche Stämme)[£]
Staphylococcus spp.
(nur Methicillin-empfindliche Stämme), einschließlich *Staphylococcus epidermidis*
Streptococcus agalactiae (Gruppe B)
Streptococcus-milleri-Gruppe
(S. anginosus, S. constellatus und S. intermedius)
Streptococcus pneumoniae
Streptococcus pyogenes (Gruppe A)

Gramnegative Aerobier
Citrobacter freundii
Citrobacter koseri
Enterobacter aerogenes
Enterobacter cloacae
Escherichia coli
Haemophilus influenzae
Klebsiella oxytoca
Klebsiella pneumoniae
Morganella morganii
Neisseria meningitidis
Proteus mirabilis
Proteus vulgaris
Serratia marcescens

Grampositive Anaerobier
Clostridium perfringens
Peptoniphilus asaccharolyticus
Peptostreptococcus-Spezies
(einschließlich *P. micros*, *P. anaerobius*, *P. magnus*)

Gramnegative Anaerobier
Bacteroides caccae
Bacteroides fragilis-Gruppe
Prevotella bivia
Prevotella disiens

Keime, bei denen eine erworbene Resistenz problematisch sein könnte
Grampositive Aerobier
Enterococcus faecium[£†]

Gramnegative Aerobier
Acinetobacter-Spezies
Burkholderia cepacia
Pseudomonas aeruginosa

Inhärent resistente Erreger
Gramnegative Aerobier
Stenotrophomonas maltophilia
Legionella-Spezies

Andere Mikroorganismen
Chlamydophila pneumoniae
Chlamydophila psittaci
Coxiella burnetii
Mycoplasma pneumoniae

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

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

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

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Bei gesunden Probanden beträgt die mittlere Halbwertszeit von Meropenem etwa 1 Stunde; das mittlere Verteilungsvolumen liegt bei etwa 0,25 l/kg (11 – 27 l). Die mittlere Plasma-*Clearance* beträgt 287 ml/min bei 250 mg und fällt bei einer Dosis von 2 g auf 205 ml/min. Intravenös über 30 Minuten verabreichte Dosierungen von 500, 1 000 und 2 000 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. 1 000 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 1 000 mg Meropenem erhielten, zeigte vergleichbare C_{max} und Halbwertszeiten wie bei gesun-

den 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, Gallenflüssigkeit, Liquor cerebrospinalis, gynäkologische Gewebe, Haut, Faszie, Muskeln und peritoneale Exsudate.

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

Elimination
Meropenem wird hauptsächlich in unveränderter Form über die Nieren ausgeschieden; ungefähr 70 % (50 – 75 %) einer Dosis werden innerhalb von 12 Stunden als unveränderte Substanz ausgeschieden. Weitere 28 % werden als mikrobiologisch inaktiver Metabolit wiedergefunden. Nur etwa 2 % der Dosis werden über die Faeces eliminiert. Die gemessene renale *Clearance* und die Wirkung von Probenecid zeigen, dass Meropenem sowohl der Filtration als auch der tubulären Sekretion unterliegt.

Niereninsuffizienz
Bei renaler Insuffizienz ergaben sich höhere AUC-Werte und eine längere Halbwertszeit von Meropenem. Die AUC erhöhte sich im Vergleich zu gesunden Probanden (*CrCL* > 80 ml/min) 2,4-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 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-, 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 gab es in einer Studie bei Mäusen und Hunden über 7 Tage nach einer Einmal-Dosis nur bei Dosierungen von 2 000 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 1 000 mg/kg beobachtet.

Die intravenöse LD_{50} von Meropenem bei Nagetieren beträgt mehr als 2 000 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.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Meronem 1 000 mg: Natriumcarbonat

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre

Nach Herstellung der gebrauchsfertigen Lösung:
Anwendung als intravenöse Bolusinjektion
Eine Lösung zur Bolusinjektion wird hergestellt durch Auflösen des Arzneimittels 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.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel sofort verwendet werden, sofern nicht durch die Methode der Öffnung/ Herstellung/ Verdünnung dem Risiko für eine mikrobielle Verunreinigung vorgebeugt ist.

Sofern 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 Glucose-Lösung 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 bis 8 °C) für 24 Stunden nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel sofort verwendet werden, sofern

nicht durch die Methode der Öffnung/ Herstellung/ Verdünnung dem Risiko für eine mikrobielle Verunreinigung vorgebeugt ist. Sofern das zubereitete Arzneimittel nicht sofort verwendet wird, liegen die Aufbewahrungszeit und -bedingungen in der Verantwortung des Anwenders.

Eine gebrauchsfertige Lösung des Arzneimittels in 5%iger Glucose-Lösung sollte sofort verwendet werden.

Die gebrauchsfertigen Lösungen dürfen nicht eingefroren werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

Die gebrauchsfertige Lösung nicht einfrieren.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Meronem 1 000 mg
1 348 mg Pulver in einer 30 ml Durchstechflasche aus Typ I Glas mit Stopfen (grauer Gummistopfen mit einer Aluminiumkappe)

Das Arzneimittel wird in Packungen mit 10 Durchstechflaschen angeboten.

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%iger Natriumchlorid- oder 5%iger Glukose-Lösung 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 beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

PFIZER PHARMA GmbH
Friedrichstr. 110
10117 Berlin
Tel.: 030 550055-51000
Fax: 030 550054-10000

8. ZULASSUNGSNUMMER

Meronem 1 000 mg: 38592.02.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassungen: 18.05.1999

Datum der letzten Verlängerung der Zulassungen: 23.01.2014

10. STAND DER INFORMATION

November 2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Die aktuellen Resistenzdaten für Deutschland (Stand: April 2022) finden Sie in folgender Tabelle:

Üblicherweise empfindliche Spezies
Aerobe grampositive Mikroorganismen
Enterococcus faecalis[$]
Staphylococcus aureus [#]
Staphylococcus aureus (nur Methicillin-empfindliche Stämme)[£]
Koagulase-negative Staphylokokken-Spezies (nur Methicillin-empfindliche Stämme)
Streptococcus agalactiae (Streptokokken der Gruppe B)
Streptococcus milleri-Gruppe (*S. anginosus, S. constellatus und S. intermedius*)°
Streptococcus pneumoniae
Streptococcus pyogenes (Streptokokken der Gruppe A)
Aerobe gramnegative Mikroorganismen
Acinetobacter pittii
Citrobacter freundii
Citrobacter koseri
Enterobacter cloacae
Escherichia coli
Haemophilus influenzae
Klebsiella aerogenes
Klebsiella oxytoca
Klebsiella pneumoniae
Moraxella catarrhalis°
Morganella morganii
Neisseria meningitidis°
Proteus mirabilis
Proteus vulgaris°
Serratia marcescens
Anaerobe grampositive Mikroorganismen
Clostridium perfringens°
Peptoniphilus asaccharolyticus°
Peptostreptococcus-Spezies (einschließlich *P. micros, P. anaerobius, P. magnus*)°
Anaerobe gramnegative Mikroorganismen
Bacteroides caccae°
Bacteroides fragilis-Gruppe
Fusobacterium spp.°
Prevotella bivia°
Prevotella disiens°
Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können
Aerobe grampositive Mikroorganismen
Enterococcus faecium[$ +]
Koagulase- negative Staphylokokken-Spezies
Aerobe gramnegative Mikroorganismen
Acinetobacter baumannii[ɜ]
Burkholderia cepacia
Pseudomonas aeruginosa[ɜ]
Von Natur aus resistente Spezies
Aerobe gramnegative Mikroorganismen
Legionella-Spezies
Stenotrophomonas maltophilia
Andere Mikroorganismen
Chlamydia pneumoniae
Chlamydia psittaci
Coxiella burnetii
Mycoplasma pneumoniae

° Bei Veröffentlichung der Tabelle lagen keine aktuellen Daten vor. In der Primärliteratur, Standardwerken und Therapieempfehlungen wird von einer Empfindlichkeit ausgegangen.
[#] Auf Intensivstationen liegt die Resistenzrate bei ≥ 10 %.
[$] Die natürliche Empfindlichkeit der meisten Isolate liegt in der Kategorie I (sensibel bei erhöhter Exposition).
[£] Alle Methicillin-resistenten Staphylokokken sind resistent gegenüber Meropenem.
[+] In mindestens einer Region liegt die Resistenzrate bei über 50 %.
[ɜ] Im ambulanten Bereich liegt die Resistenzrate bei < 10 %.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt