

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Meropenem Venus Pharma 500 mg Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung
Meropenem Venus Pharma 1 g Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung
Meropenem Venus Pharma 2 g Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Meropenem Venus Pharma 500 mg Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung
Jede Durchstechflasche enthält Meropenem-Trihydrat, entsprechend 500 mg Meropenem.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede 500 mg-Durchstechflasche enthält 104 mg Natriumcarbonat, was ungefähr 2 mmol Natrium entspricht (ungefähr 45,1 mg).

Meropenem Venus Pharma 1 g Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung
Jede Durchstechflasche enthält Meropenem-Trihydrat, entsprechend 1 g Meropenem.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede 1 g-Durchstechflasche enthält 208 mg Natriumcarbonat, was ungefähr 4 mmol Natrium entspricht (ungefähr 90,2 mg).

Meropenem Venus Pharma 2 g Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung
Jede Durchstechflasche enthält Meropenem-Trihydrat, entsprechend 2 g Meropenem.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede 2 g-Durchstechflasche enthält 416 mg Natriumcarbonat, was ungefähr 8 mmol Natrium entspricht (ungefähr 180,4 mg).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung

Weißes bis leicht gelbliches, kristallines Pulver ohne sichtbare Agglomerate.

pH-Wert der rekonstituierten Lösung: 7,3 bis 8,3

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Meropenem Venus Pharma ist für die Behandlung der folgenden Infektionen bei Erwachsenen und Kindern ab 3 Monaten angezeigt (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1):

- Schwere Pneumonien, einschließlich nosokomialer und beatmungsassoziierter Pneumonien.
- Bronchopulmonale Infektionen bei zystischer Fibrose.
- Komplizierte Harnwegsinfektionen.
- Komplizierte intra-abdominelle Infektionen.
- Intra- und postpartale Infektionen.
- Komplizierte Haut- und Weichteilinfektionen.
- Akute bakterielle Meningitis

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

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

Die offiziellen Leitlinien für die angemessene Verwendung antibakterieller Mittel sollten berücksichtigt werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die unten aufgeführten Tabellen enthalten allgemeine Empfehlungen für die Dosierung.

Bei der Bestimmung der Dosierung von Meropenem und der Dauer der Behandlung sollten die Art der zu behandelnden Infektion, einschließlich ihres Schweregrads, und das klinische Ansprechen berücksichtigt werden.

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

Bei der Behandlung von Patienten mit Niereninsuffizienz sind zusätzliche Überlegungen zur Dosierung erforderlich (siehe weiter unten).

Informationen über die Art der Anwendung von Meropenem in Verbindung mit der Dosis sollten berücksichtigt werden, insbesondere wenn eine Dosis von 2 g bei Erwachsenen/Jugendlichen oder 40 mg/kg bei Kindern verwendet wird (siehe „Art der Anwendung“).

Erwachsene und Jugendliche

Infektion	Dosis, alle 8 Stunden zu verabreichen
Schwere Pneumonien, einschließlich nosokomialer und beatmungsassoziierter Pneumonien	500 mg oder 1 g
Bronchopulmonale Infektionen bei zystischer Fibrose	2 g
Komplizierte Harnwegsinfektionen	500 mg oder 1 g
Komplizierte intra-abdominelle 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 fieberigen neutropenischen Patienten	1 g

Art der Anwendung

Meropenem wird in der Regel als intravenöse Infusion über etwa 15 bis 30 Minuten verabreicht (siehe Abschnitte 6.2, 6.3 und 6.6). Alternativ können Dosen bis zu 1 g als intravenöse Bolusinjektion über ca. 5 Minuten verabreicht werden. Es liegen nur begrenzte Daten zur Sicherheit vor, die die Gabe einer 2 g-Dosis bei Erwachsenen als intravenöse Bolusinjektion unterstützen.

Niereninsuffizienz

Die Dosis für Erwachsene und Jugendliche sollte angepasst werden, wenn die Kreatinin-Clearance weniger als 51 ml/min beträgt, wie unten dargestellt. Es liegen nur begrenzte Daten vor, die die Verabreichung dieser Dosisanpassungen für eine Einzeldosis von 2 g unterstützen.

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 erforderliche Dosis sollte nach Beendigung der Hämodialyse verabreicht werden.

Für Patienten mit Peritonealdialyse gibt es keine festgelegten Dosierungsempfehlungen.

Leberfunktionsstörung

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

Dosis bei älteren Patienten

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

Kinder und Jugendliche

Kinder unter 3 Monaten

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Meropenem Venus Pharma bei Kindern unter 3 Monaten ist nicht erwiesen und optimale Dosierungen sind nicht bekannt. Begrenzte pharmakokinetische Daten deuten jedoch darauf hin, dass eine Dosierung von 20 mg/kg alle 8 Stunden ein geeignetes Schema sein könnte (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder im Alter von 3 Monaten bis 11 Jahren und bis zu einem Körpergewicht von 50 kg
Die empfohlenen Dosierungsschemata sind in der nachstehenden Tabelle aufgeführt:

Infektion	Dosis, alle 8 Stunden zu verabreichen
Schwere Pneumonien, einschließlich nosokomialer und beatmungsassoziiierter Pneumonien	10 oder 20 mg/kg
Bronchopulmonale Infektionen bei zystischer Fibrose	40 mg/kg
Komplizierte Harnwegsinfektionen	10 oder 20 mg/kg
Komplizierte intra-abdominelle Infektionen	10 oder 20 mg/kg
Komplizierte Haut- und Weichteilinfektionen	10 oder 20 mg/kg
Akute bakterielle Meningitis	40 mg/kg
Behandlung von fieberigen neutropenischen Patienten	20 mg/kg

Kinder über 50 kg Körpergewicht

Es sollte die Erwachsenenendosis verabreicht werden.

Es liegen keine Erfahrungen bei Kindern mit Nierenfunktionsstörungen vor.

Art der Anwendung

Meropenem wird in der Regel als intravenöse Infusion über etwa 15 bis 30 Minuten verabreicht (siehe Abschnitte 6.2, 6.3 und 6.6). Alternativ können Meropenem-Dosen von bis zu 20 mg/kg als intravenöser Bolus über ca. 5 Minuten verabreicht werden. Es liegen nur begrenzte Daten zur Sicherheit vor, die die Verabreichung einer Dosis von 40 mg/kg bei Kindern als intravenöse Bolusinjektion unterstützen.

Das Produkt ist nach der Rekonstitution eine klare Lösung.

Für Anweisungen zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Verabreichung siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

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

Überempfindlichkeit gegen andere Carbapenem-Antibiotika.

Schwere Überempfindlichkeit (z. B. anaphylaktische Reaktion, schwere Hautreaktion) gegen andere Betalaktam-Antibiotika (z. B. Penicilline oder Cephalosporine).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei der Wahl von Meropenem zur Behandlung eines Patienten sollte berücksichtigt werden, ob die Verwendung eines Carbapenem-Antibiotikums angemessen ist, wobei Faktoren wie die Schwere der Infektion, die Prävalenz der Resistenz gegen andere geeignete antibakterielle Wirkstoffe und das Risiko der Bildung von Carbapenem-resistenten Bakterien zu berücksichtigen sind.

Resistenz gegen Enterobacterales, Pseudomonas aeruginosa und Acinetobacter spp.

Die Resistenz von Enterobacterales, *Pseudomonas aeruginosa* und *Acinetobacter* spp. gegen Peneme variiert in der Europäischen Union. Die Verordnung von Penemen sollte daher unter Berücksichtigung der lokalen Resistenzentwicklung dieser Bakterien gegenüber Penemen erfolgen.

Überempfindlichkeitsreaktionen

Wie bei allen Beta-Lactam-Antibiotika wurde über schwere und gelegentlich tödliche Überempfindlichkeitsreaktionen berichtet (siehe Abschnitte 4.3 und 4.8).

Patienten, die in der Vergangenheit überempfindlich auf Carbapeneme, Penicilline oder andere Beta-Lactam-Antibiotika reagiert haben, können auch überempfindlich auf Meropenem reagieren. Vor Beginn einer Therapie mit Meropenem sollte eine sorgfältige Untersuchung über frühere Überempfindlichkeitsreaktionen auf Beta-Lactam-Antibiotika durchgeführt werden.

Tritt eine schwere allergische Reaktion auf, sollte das Arzneimittel abgesetzt und geeignete Maßnahmen ergriffen werden.

Schwere kutane Nebenwirkungen (SCAR) wie Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxische epidermale Nekrolyse (TEN), Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), Erythema multiforme (EM) und akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP) wurden bei Patienten, die Meropenem erhielten, berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Wenn Anzeichen und Symptome auftreten, die auf diese Reaktionen hindeuten, sollte Meropenem sofort abgesetzt und eine alternative Behandlung in Betracht gezogen werden.

Antibiotika-assoziierte Kolitis

Antibiotika-assoziierte Kolitis und pseudomembranöse Kolitis wurden bei fast allen Antibiotika, einschließlich Meropenem, berichtet und können in ihrem Schweregrad von leicht bis lebensbedrohlich reichen. Daher ist es wichtig, diese Diagnose bei Patienten in Betracht zu ziehen, die während oder nach der Verabreichung von Meropenem an Durchfall leiden (siehe Abschnitt 4.8). Eine Beendigung der Therapie mit Meropenem und die Einleitung einer spezifischen Behandlung gegen *Clostridioides difficile* sollte in Betracht gezogen werden. Arzneimittel, die die Peristaltik hemmen, sollten nicht angewendet werden.

Krampfanfälle

Während der Behandlung mit Carbapenemen, einschließlich Meropenem, wurde in seltenen Fällen über Krampfanfälle berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Arzneimittelbedingter Leberschaden (DILI)

Die Leberfunktion sollte während der Behandlung mit Meropenem wegen des Risikos eines DILI (siehe Abschnitt 4.8) engmaschig überwacht werden. Wenn ein schwerer DILI auftritt, sollte ein Abbruch der Behandlung in Betracht gezogen werden, sofern dies klinisch angemessen erscheint.

Meropenem sollte nur dann wieder angewendet werden, wenn dies für die Behandlung als unbedingt notwendig erachtet wird.

Anwendung bei Patienten mit Lebererkrankungen: Bei Patienten mit vorbestehenden Lebererkrankungen sollte die Leberfunktion während der Behandlung mit Meropenem überwacht werden. Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich (siehe Abschnitt 4.2).

Direkter Antihumanglobulintest (Coombs-Test)

Während der Behandlung mit Meropenem kann ein direkter oder indirekter Coombs-Test positiv ausfallen.

Gleichzeitige Anwendung mit Valproinsäure/Natriumvalproat/Valpromid

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

Meropenem Venus Pharma enthält Natrium.

Meropenem Venus Pharma 500 mg Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung

Dieses Arzneimittel enthält 45,1 mg Natrium pro Durchstechflasche, entsprechend 2,25 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

Meropenem Venus Pharma 1 g Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung

Dieses Arzneimittel enthält 90,2 mg Natrium pro Durchstechflasche, entsprechend 4,50 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

Meropenem Venus Pharma 2 g Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung

Dieses Arzneimittel enthält 180,4 mg Natrium pro Durchstechflasche, entsprechend 9,00 % 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

Mit Ausnahme von Probenecid wurden keine spezifischen Arzneimittelinteraktionsstudien durchgeführt.

Probenecid konkurriert mit Meropenem um die aktive tubuläre Sekretion und hemmt somit die renale Ausscheidung von Meropenem mit dem Effekt, dass sich die Eliminationshalbwertszeit und die Plasmakonzentration von Meropenem erhöhen. Bei gleichzeitiger Gabe von Probenecid und Meropenem ist Vorsicht geboten.

Die möglichen Auswirkungen von Meropenem auf die Proteinbindung anderer Arzneimittel oder deren Metabolismus wurden nicht untersucht. Die Proteinbindung ist jedoch so gering, dass auf Basis dieses Mechanismus keine Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln zu erwarten sind.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Valproinsäure mit Carbapenem-Wirkstoffen wurde über einen Abfall der Valproinsäure-Serumspiegel um 60-100 % innerhalb von etwa zwei Tagen berichtet. Aufgrund des schnellen Einsetzens und des Ausmaßes des Abfalls wird die gleichzeitige Gabe von Valproinsäure/Natriumvalproat/Valpromid mit Carbapenem-Wirkstoffen als nicht beherrschbar angesehen und sollte daher vermieden werden (siehe Abschnitt 4.4).

Orale Antikoagulanzen

Die gleichzeitige Gabe von Antibiotika mit Warfarin kann dessen gerinnungshemmende Wirkung verstärken. Es gibt zahlreiche Berichte über eine Verstärkung der gerinnungshemmenden Wirkung von oral verabreichten Antikoagulanzen, einschließlich Warfarin, bei Patienten, die gleichzeitig Antibiotika erhalten. Das Risiko kann in Abhängigkeit von der zugrundeliegenden Infektion, dem Alter und dem allgemeinen Zustand des Patienten variieren, so dass der Beitrag des Antibiotikums auf den Anstieg der INR (International Normalised Ratio) schwer zu beurteilen ist. Es wird empfohlen, die INR während und kurz nach der gleichzeitigen Gabe von Antibiotika und oralen Antikoagulanzen regelmäßig zu überwachen.

Kinder und Jugendliche

Interaktionsstudien wurden nur an Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine oder nur wenige Daten über die Anwendung von Meropenem bei schwangeren Frauen vor.

Tierversuche lassen nicht auf direkte oder indirekte schädliche Wirkungen in Bezug auf die Reproduktionstoxizität schließen (siehe Abschnitt 5.3).

Als Vorsichtsmaßnahme sollte die Anwendung von Meropenem während der Schwangerschaft vermieden werden.

Stillzeit

Es wurde berichtet, dass geringe Mengen von Meropenem in die Muttermilch ausgeschieden werden. Meropenem sollte bei stillenden Frauen nicht angewendet werden, es sei denn, der potenzielle Nutzen für die Mutter rechtfertigt das potenzielle Risiko für das Baby.

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. Beim Führen von Fahrzeugen oder Bedienen von Maschinen sollte jedoch berücksichtigt werden, dass für Meropenem Kopfschmerzen, Parästhesien und Krampfanfälle berichtet wurden.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

In einer Auswertung von 4.872 Patienten, die 5.026 Behandlungen mit Meropenem erhielten, waren die am häufigsten gemeldeten Meropenem-bedingten Nebenwirkungen Diarrhö (2,3 %), Hautausschlag (1,4 %), Übelkeit/Erbrechen (1,4 %) und Entzündungen an der Injektionsstelle (1,1 %). Die am häufigsten gemeldeten Meropenem-bezogenen Labornebenwirkungen waren Thrombozytose (1,6 %) und erhöhte Leberenzyme (1,5-4,3 %).

Tabellarische Aufstellung der Risiken von Nebenwirkungen

In der nachstehenden Tabelle sind alle Nebenwirkungen nach Systemorganklasse und Häufigkeit 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 ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 1		
Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
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 Erkrankungen des Nervensystems	Selten	Delirium
	Häufig	Kopfschmerzen
	Gelegentlich	Parästhesien
	Selten	Krampfanfälle (siehe Abschnitt 4.4)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Gelegentlich	Hypokaliämie
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, Arzneimittelbedingter Leberschaden*
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	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	Häufig	Entzündung, Schmerzen

Beschwerden am Verabreichungsort	Gelegentlich	Thrombophlebitis, Schmerzen an der Injektionsstelle
----------------------------------	--------------	---

* DILI umfasst Hepatitis und Leberversagen

Kinder und Jugendliche

Meropenem ist für Kinder ab einem Alter von 3 Monaten zugelassen. Basierend auf den wenigen verfügbaren Daten gibt es keine Hinweise auf ein erhöhtes Nebenwirkungsrisiko bei Kindern. Alle eingegangenen Berichte stimmten mit Ereignissen überein, die 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.

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.

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 Effluxpumpe(n) zustande kommt.

Grenzwertkonzentrationen

Grenzwerte der Empfindlichkeitstestung

Die Interpretationskriterien für die Empfindlichkeitstestung in der MHK (minimalen Hemmkonzentration) wurden vom Europäischen Ausschuss für die Untersuchung auf Antibiotikaempfindlichkeit (EUCAST) für meropenem festgelegt und sind hier aufgeführt: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Die Prävalenz erworbener Resistenzen kann bei ausgewählten Arten geografisch und zeitlich variieren und lokale Informationen zur Resistenz sind wünschenswert, besonders bei der Behandlung schwerwiegender Infektionen. Erforderlichenfalls ist Expertenrat einzuholen, wenn die örtliche Prävalenz der Resistenz derart ist, dass die Nützlichkeit des Wirkstoffs zumindest bei einigen Arten von Infektionen fraglich ist.

Die folgende Tabelle mit den aufgelisteten Erregern wurde aus klinischen Erfahrungen und therapeutischen Leitlinien abgeleitet.

Üblicherweise empfindliche Erreger

Gram-positive Aerobier

Enterococcus faecalis[§]

Staphylococcus aureus (methicillin- empfindlich)[£]

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)

Gram-negative 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

Gram-positive Anaerobier

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

Gram-negative Anaerobier

Bacteroides caccae
Bacteroides fragilis Gruppe
Prevotella bivia
Prevotella disiens

Erreger, bei denen erworbene Resistenzen problematisch sein können

Gram-positive Aerobier

Enterococcus faecium^{§†}

Gram negative Aerobier

Acinetobacter Spezies
Burkholderia cepacia
Pseudomonas aeruginosa
Inhärent resistente Erreger

Gram-negative 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 $\geq 50\%$ in einem oder mehreren Staaten der EU

Rotz und Melioidose: Die Verwendung von Meropenem beim Menschen beruht auf In-vitro-Daten zur Empfindlichkeit von *B. mallei* und *B. pseudomallei* und auf begrenzten Daten vom Menschen. Die behandelnden Ärzte sollten sich auf nationale und/oder internationale Konsensdokumente zur Behandlung von Rotz und Melioidose beziehen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Bei gesunden Probanden beträgt die mittlere Plasmahalbwertszeit von Meropenem etwa 1 Stunde; das mittlere Verteilungsvolumen liegt bei etwa 0,25 l/kg (11–27 l). Die mittlere Clearance beträgt 287 ml/min bei 250 mg und fällt bei einer Dosis von 2 g auf 205 ml/min ab. Intravenös über 30 Minuten verabreichte

Dosierungen von 500, 1000 und 2000 mg ergeben mittlere C_{max}-Werte von etwa 23, 49 bzw. 115 µg · h/l; 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: einschließlich Lunge, Bronchialsekret, Galle, Liquor cerebrospinalis, gynäkologische Gewebe, Haut, Faszien, Muskeln und peritoneale Exsudate

Biotransformation

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

Elimination

Meropenem wird hauptsächlich in unveränderter Form über die Nieren ausgeschieden; ungefähr 70 % (50–75 %) einer Dosis werden innerhalb von 12 Stunden als unveränderte Substanz ausgeschieden.

Weitere 28 % werden als mikrobiologisch inaktiver Metabolit wiedergefunden. Nur etwa 2 % der Dosis werden über die Faeces eliminiert. Die gemessene renale Clearance und die Wirkung von Probenecid zeigen, dass Meropenem sowohl der Filtration als auch der tubulären Sekretion unterliegt.

Niereninsuffizienz

Bei renaler Insuffizienz ergaben sich höhere AUC-Werte und eine längere Halbwertszeit von Meropenem. Die AUC erhöhte sich im Vergleich zu gesunden Probanden (CrCL >80 ml/min) 2,4fach bei Patienten mit mäßigen Funktionsstörungen (CrCL 33–74 ml/min), 5fach bei schweren Funktionsstörungen (CrCL 4–23 ml/min) und 10fach bei Hämodialyse-Patienten (CrCL <2 ml/min). Die AUC des mikrobiologisch inaktiven Metaboliten mit offenem Betalactam-Ring war bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen ebenfalls beträchtlich erhöht. Eine Dosisanpassung wird bei Patienten mit mäßigen und schweren Störungen der Nierenfunktion empfohlen (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 Dosen von 10, 20 und 40 mg/kg erhielten, zeigte $C_{\max}$ -Werte, die etwa denen von Erwachsenen nach Gabe von 500 mg, 1000 mg und 2000 mg-Dosen entsprachen. Vergleiche zeigten weiterhin eine konsistente Pharmakokinetik zwischen den Dosen 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 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 Termingeborenen zu 60 % $T > \text{MHK}$ für *P. aeruginosa* führte.

Ältere Patienten

Pharmakokinetische Studien bei gesunden älteren Probanden (65–80 Jahre) zeigten eine Abnahme der 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 erforderlich, außer bei Fällen mit mäßigen bis schweren Störungen der Nierenfunktion (siehe Abschnitt 4.2).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Tierstudien deuten darauf hin, dass Meropenem gut nierenverträglich ist. Histologische Hinweise auf eine tubuläre Nierenschädigung wurden bei Mäusen und Hunden erst ab einer Dosis von 2000 mg/kg nach einmaliger Verabreichung und bei Affen ab 500 mg/kg in einer 7-Tage-Studie beobachtet.

Meropenem ist im Allgemeinen für das zentrale Nervensystem gut verträglich. In Studien zur akuten Toxizität bei Nagetieren wurden Wirkungen bei Dosen von über 1000 mg/kg beobachtet.

Die IV LD_{50} von Meropenem bei Nagetieren beträgt mehr als 2000 mg/kg.

In Studien mit wiederholter Verabreichung über einen Zeitraum von bis zu 6 Monaten wurden nur geringfügige Wirkungen beobachtet, darunter eine Abnahme der Erythrozytenparameter bei Hunden.

In einem konventionellen Studienprogramm ergaben sich keine Hinweise auf ein mutagenes Potenzial und in Studien an Ratten bis zu 750 mg/kg und an Affen bis zu 360 mg/kg keine Hinweise auf eine Reproduktionstoxizität einschließlich eines teratogenen Potenzials.

Es gab keine Hinweise auf eine erhöhte Empfindlichkeit gegenüber Meropenem bei Jungtieren im Vergleich zu erwachsenen Tieren. Die intravenöse Formulierung wurde in Tierstudien gut vertragen.

Der einzige Metabolit von Meropenem wies in Tierversuchen ein ähnliches Toxizitätsprofil auf.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

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

2 Jahre

Nach der Rekonstitution:

Anwendung als intravenöse Bolusinjektion

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

Die chemische und physikalische Stabilität einer zubereiteten Lösung zur Bolusinjektion wurde für 3 Stunden bei einer Temperatur von bis zu 25 °C oder für 12 Stunden unter gekühlten Bedingungen (2-8 °C) nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel sofort verwendet werden, es sei denn, die Methode des Öffnens/der Rekonstitution/des Verdünnens schließt das Risiko einer mikrobiologischen Kontamination aus.

Wenn die gebrauchsfertige Lösung nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich.

Anwendung als intravenöse Infusion

Eine Infusionslösung wird durch Auflösen des Arzneimittels entweder in 9 mg/ml (0,9 %)iger Natriumchlorid-Infusionslösung oder in 50 mg/ml (5 %)iger Glucose-Infusionslösung bis zu einer Endkonzentration von 1 bis 20 mg/ml hergestellt.

Die chemische und physikalische Stabilität einer mit 9 mg/ml (0,9 %)iger Natriumchlorid-Lösung zubereiteten Infusionslösung wurde für 3 Stunden bei bis zu 25 °C oder für 24 Stunden unter Kühlbedingungen (2-8 °C) nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel sofort verwendet werden, es sei denn, die Methode des Öffnens/der Rekonstitution/des Verdünnens schließt das Risiko einer mikrobiologischen Kontamination aus.

Wenn die gebrauchsfertige Lösung nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich.

Die rekonstituierte Lösung von Meropenem in 50 mg/ml (5 %)iger Glucose (Dextrose)-Lösung sollte sofort verwendet werden.

Die gebrauchsfertigen Lösungen dürfen nicht eingefroren werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Die gebrauchsfertige Lösung nicht einfrieren.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Meropenem Venus Pharma 500 mg Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung
674,5 mg Pulver in einer 10 ml-Durchstechflasche aus geformtem (Typ II) Glas oder röhrenförmigem (Typ I) Klarglas, die mit einem 20 mm großen grauen Butylkautschukstopfen verschlossen und mit einem 20 mm großen Aluminium-Flip-off-Verschluss versiegelt ist.

Meropenem Venus Pharma 1 g Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung
1349 mg Pulver in einer 20 ml-Durchstechflasche aus geformtem (Typ II) Glas oder röhrenförmigem (Typ I) Klarglas, die mit einem 20 mm großen grauen Butylkautschukstopfen verschlossen und mit einem 20 mm großen Aluminium-Flip-off-Verschluss versiegelt ist.

Meropenem Venus Pharma 2 g Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung
2698 mg Pulver in einer 50 ml-Durchstechflasche aus geformtem (Typ II) Glas oder röhrenförmigem (Typ I) Klarglas, die mit einem 20 mm großen grauen Butylkautschukstopfen verschlossen und mit einem 20 mm großen Aluminium-Flip-off-Verschluss versiegelt ist.

Das Arzneimittel ist in Packungsgrößen mit 1 Durchstechflasche und mit 10 Durchstechflaschen erhältlich.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Injektion

Für die intravenöse Bolusinjektion sollte Meropenem mit sterilem Wasser für Injektionszwecke zubereitet werden.

Infusion

Für die intravenöse Infusion können Meropenem-Durchstechflaschen direkt mit 9 mg/ml (0,9 %)iger Natriumchlorid- oder 50 mg/ml (5 %)iger Glucose-Infusionslösung zubereitet werden.

Das Produkt ist nach der Rekonstitution eine klare Lösung.

Jede Durchstechflasche ist nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt.

HINWEIS: Die Durchstechflasche sollte vor der Verwendung auf Raumtemperatur gebracht werden.

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.

Lösungen sollten vor der Verabreichung visuell auf Partikel und Verfärbungen überprüft werden und es sollten nur Lösungen verwendet werden, die frei von Partikeln sind.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Venus Pharma GmbH
Am-Bahnhof 1-3
59368 Werne
Deutschland

Mitvertrieb
EVER Pharma GmbH
Oppelner Straße 5
82194 Gröbenzell
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Meropenem Venus Pharma 500 mg Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung
2205984.00.00

Meropenem Venus Pharma 1 g Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung
2205985.00.00

Meropenem Venus Pharma 2 g Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung
2205986.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

28/07/2022

10. STAND DER INFORMATION

08/2025

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig