

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche enthält 1 g Meropenem (als Meropenem-Trihydrat).

#### Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

90 mg (4 mmol) Natrium pro Durchstechflasche.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung

Weißes bis hellgelbes kristallines Pulver

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

Meropenem Qilu 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 Harnwegsinfektionen
- komplizierte intraabdominelle Infektionen
- intra- und postpartale Infektionen
- komplizierte Haut- und Weichteilinfektionen
- akute bakterielle Meningitis

Meropenem Qilu 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 im 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.

### Meropenem Qilu 1 g Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung



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

#### Erwachsene und Jugendliche

Infektion	Dosis, alle 8 Stunden zu verabreichen
Schwere Pneumonien, einschließlich krankenhausbewingter und durch künstliche Beatmung erworbener Pneumonien	500 mg oder 1 g
Bronchopulmonale Infektionen bei zystischer Fibrose	2 g
Komplizierte Harnwegsinfektionen	500 mg oder 1 g
Komplizierte intraabdominelle Infektionen	500 mg oder 1 g
Intra- und postpartale Infektionen	500 mg oder 1 g
Komplizierte 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 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-Einzeldosis stützen.

Kreatinin-Clearance (ml/min)	Dosis (basierend auf einer Dosierungseinheit von 500 mg, 1 g oder 2 g, siehe obige Tabelle)	Häufigkeit
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 Hämodialysesitzung verabreicht werden.

Es gibt keine gesicherten Dosierungsempfehlungen für Patienten mit Peritonealdialyse.

#### Eingeschränkte Leberfunktion

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

#### Dosierung bei älteren Patienten

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

#### Kinder und Jugendliche

##### Kinder unter 3 Monaten

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

### Meropenem Qilu 1 g Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung



*Kinder ab 3 Monaten bis 11 Jahre und bis zu 50 kg Körpergewicht*

Die empfohlenen Dosierungsschemata sind in der nachstehenden Tabelle zusammengestellt:

<b>Infektion</b>	<b>Dosis, alle 8 Stunden zu verabreichen</b>
Schwere Pneumonien, einschließlich krankenhaushaus- und beatmungsassoziiertes Pneumonien	10 oder 20 mg/kg
Bronchopulmonale Infektionen bei zystischer Fibrose	40 mg/kg
Komplizierte Harnwegsinfektionen	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.

#### Art der Anwendung

Zur intravenösen Anwendung.

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

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

#### **4.3 Gegenanzeigen**

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

Überempfindlichkeit gegen ein anderes Carbapenem-Antibiotikum.

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

#### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

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

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

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

##### Überempfindlichkeitsreaktionen

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

Patienten mit einer Überempfindlichkeitsreaktion gegen Carbapeneme, Penicilline oder andere Betalaktam-Antibiotika in der Anamnese können auch auf Meropenem überempfindlich reagieren. Vor Beginn einer Behandlung mit Meropenem sollten frühere Überempfindlichkeitsreaktionen gegen Betalaktam-Antibiotika sorgfältig erfragt werden.

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

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

#### Antibiotika-assoziierte Kolitis

Es wurde, wie bei fast allen Antibiotika, auch unter Meropenem über eine Antibiotika-assoziierte Kolitis und pseudomembranöse Kolitis berichtet. Diese können in ihrem Schweregrad von leicht bis lebensbedrohlich variieren. Es ist daher wichtig, diese Diagnose bei Patienten in Betracht zu ziehen, bei denen während oder nach der Anwendung von Meropenem Durchfälle auftreten (siehe Abschnitt 4.8).

Eine Beendigung der Therapie mit Meropenem und die Einleitung einer spezifischen Behandlung gegen *Clostridium difficile* sollten in Betracht gezogen werden. 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).

#### Serokonversion bei direktem Antiglobulintest (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).

#### Meropenem Qilu enthält Natrium

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

### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Spezifische Arzneimittel-Interaktionsstudien wurden nur mit Probenecid durchgeführt.

Probenecid konkurriert mit Meropenem um die aktive tubuläre Sekretion und hemmt daher die renale Ausscheidung von Meropenem. Dies ist mit einem Anstieg der Eliminationshalbwertszeit und der Plasmakonzentration von Meropenem verbunden. Bei der gleichzeitigen Gabe von Probenecid und Meropenem ist Vorsicht geboten.

Die mögliche Wirkung von Meropenem auf die Proteinbindung anderer Arzneimittel oder deren Metabolisierung wurde nicht untersucht. Die Proteinbindung ist jedoch so gering, dass auf Basis dieses Mechanismus keine Wechselwirkungen mit anderen Substanzen zu erwarten sind.

Ein Absinken der Blutspiegel von Valproinsäure wurde beobachtet, wenn gleichzeitig Carbapeneme angewendet werden. Daraus resultiert ein 60-100 %iger Abfall des Valproinsäurespiegels innerhalb von etwa zwei Tagen. Aufgrund des raschen Einsetzens und des Ausmaßes des Abfalls wird die gleichzeitige Anwendung von Valproinsäure/Natriumvalproat/Valpromid und Carbapenemen als nicht kontrollierbar angesehen und sollte daher vermieden werden (siehe Abschnitt 4.4).



### Orale Antikoagulanzen

Die gleichzeitige Gabe 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 Beitrag des Antibiotikums zum Anstieg der INR (International Normalised Ratio) ist daher schwierig zu bestimmen.

Es wird empfohlen, die INR während und kurz nach der gleichzeitigen Anwendung von Antibiotika und oralen Antikoagulanzen häufig zu kontrollieren.

### 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 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 von Leberenzymen (1,5–4,3 %).

### Tabellarische Auflistung der Risiken von Nebenwirkungen

In der nachstehenden Tabelle sind alle Nebenwirkungen nach Systemorganklassen und Häufigkeit geordnet aufgeführt:

sehr häufig ( $\geq 1/10$ );

häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ );

gelegentlich ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ );

selten ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ );

sehr selten ( $< 1/10\ 000$ );

nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Innerhalb jeder Häufigkeitskategorie werden die Nebenwirkungen nach absteigendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 1

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	Gelegentlich	Orale und vaginale Candidosen
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	Häufig	Thrombozythämie
	Gelegentlich	Agranulozytose, hämolytische Anämie, Thrombozytopenie, Neutropenie, Leukopenie, Eosinophilie



Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>	Gelegentlich	Anaphylaxie (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4), Angio- ödem
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	Selten	Delirium
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	Häufig	Kopfschmerzen
	Gelegentlich	Parästhesien
	Selten	Krampfanfälle (siehe Abschnitt 4.4)
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	Häufig	Diarrhö, Bauchschmerzen, Erbrechen, Übelkeit
	Gelegentlich	Antibiotika-assoziierte Kolitis (siehe Abschnitt 4.4)
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>	Häufig	Anstieg der Serumkonzentration der Transaminasen, Anstieg der alkalischen Phosphatase, Anstieg der Laktatdehydrogenase
	Gelegentlich	Anstieg des Bilirubinwerts im Blut
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</b>	Häufig	Ausschlag, Juckreiz
	Gelegentlich	Toxische epidermale Nekrolyse, Stevens-Johnson-Syndrom, Erythema multiforme (siehe Abschnitt 4.4), Urtikaria
	Nicht bekannt	Arzneimittlexanthem mit Eosinophilie und systemischer Beteiligung, akute generalisierte exanthematische Pustulose (siehe Abschnitt 4.4)
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>	Gelegentlich	Erhöhter Kreatininspiegel im Blut, erhöhter Harnstoffspiegel im Blut
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	Häufig	Entzündung, Schmerzen
	Gelegentlich	Thrombophlebitis, Schmerzen an der Injektionsstelle

Kinder und Jugendliche

Meropenem Qilu ist für die Anwendung bei Kindern ab einem Alter von 3 Monaten zugelassen. Basierend auf den begrenzten verfügbaren Daten gibt es keinen Hinweis auf ein erhöhtes Nebenwirkungsrisiko bei Kindern. Alle eingegangenen Meldungen stehen in Übereinstimmung mit den bei Erwachsenen beobachteten Ereignissen.

**Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen**

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

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.

Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

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

Resistenzmechanismen

Eine bakterielle Resistenz gegenüber Meropenem kann resultieren aus: (1) eingeschränkter Durchlässigkeit der äußeren Membran gramnegativer Bakterien (durch verminderte Produktion von Porinen), (2) reduzierter Affinität der Meropenem-bindenden PBPs, (3) erhöhter Expression der Komponenten von Effluxpumpen und (4) einer Synthese von Betalaktamasen, die Carbapeneme hydrolysieren können.

In der Europäischen Union wurden lokale Häufungen von Infektionen durch Carbapenem-resistente Bakterien beobachtet.

Es gibt keine durch den gleichen Angriffspunkt bedingte Kreuzresistenz zwischen Meropenem und Substanzen aus den Wirkstoffklassen der Chinolone, Aminoglykoside, Makrolide und Tetracykline. Bakterien können jedoch gegen mehr als eine Klasse von Antibiotika resistent sein, wenn die Resistenz durch Undurchlässigkeit der Zellmembran und/oder Effluxpumpen zustande kommt.

Grenzkonzentrationen

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 (01.01.2022, v. 12.0)

Erreger	Empfindlich (S) (mg/l)	Resistent (R) (mg/l)
<i>Enterobacterales</i> (Indikationen außer Meningitis)	≤ 2	> 8
<i>Enterobacterales</i> (Meningitis)	≤ 2	> 2
<i>Pseudomonas</i> spp. (Indikationen außer Meningitis)	≤ 2	> 8
<i>Pseudomonas</i> spp. (Meningitis)	≤ 2	> 2
<i>Acinetobacter</i> spp. (Indikationen außer Meningitis)	≤ 2	> 8
<i>Acinetobacter</i> spp. (Meningitis)	≤ 2	> 2
<i>Staphylococcus</i> spp.	Fußnote <sup>1</sup>	Fußnote <sup>1</sup>
<i>Enterococcus</i> spp.	-	-
Streptokokken der Gruppe A, B, C und G	Fußnote <sup>2</sup>	Fußnote <sup>2</sup>
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (Indikationen außer Meningitis)	≤ 2	> 2
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (Meningitis)	≤ 0,25	> 0,25
Streptokokken der Viridans-Gruppe	≤ 2	> 2
<i>Haemophilus influenzae</i> (Indikationen außer Meningitis)	≤ 2	> 2
<i>Haemophilus influenzae</i> (Meningitis)	≤ 0,25	> 0,25
<i>Moraxella catarrhalis</i> <sup>3</sup>	≤ 2	> 2
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	keine ausreichenden Nachweise	keine ausreichenden Nachweise
<i>Neisseria meningitidis</i> <sup>3,4</sup>	0,25	0,25
<i>Bacteroides</i> spp.	≤ 1	> 1
<i>Prevotella</i> spp.	≤ 0,25	> 0,25
<i>Fusobacterium necrophorum</i>	≤ 0,03	> 0,03
<i>Clostridium perfringens</i>	≤ 0,125	> 0,125



Erreger	Empfindlich (S) (mg/l)	Resistent (R) (mg/l)
<i>Cutibacterium acnes</i>	≤ 0,125	> 0,125
<i>Listeria monocytogenes</i>	≤ 0,25	> 0,25
<i>Aerococcus sanguinicola</i> und <i>urinae</i>	≤ 0,25	> 0,25
<i>Kingella kingae</i>	≤ 0,03	> 0,03
<i>Achromobacter xylosoxidans</i>	≤ 1	> 4
<i>Vibrio</i> spp.	≤ 0,5	> 0,5
<i>Bacillus</i> spp.	≤ 0,25	> 0,25
<i>Burkholderia pseudomallei</i>	≤ 2	> 2
Speziesunabhängige Grenzkonzentrationen	≤ 2	> 8

- <sup>1</sup> Die Cefoxitin-Empfindlichkeit von Staphylokokken lässt Rückschlüsse auf eine Carbapenem-Empfindlichkeit zu.
- <sup>2</sup> Die Benzylpenicillin-Empfindlichkeit lässt Rückschlüsse auf die Carbapenem-Empfindlichkeit der Streptokokken-Gruppen A, B, C und G zu.
- <sup>3</sup> Nicht empfindliche Isolate sind 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.
- <sup>4</sup> Grenzkonzentrationen für schwere systemische N.-meningitidis-Infektionen (Meningitis mit oder ohne Septikämie) wurden nur für Meropenem bestimmt.

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

#### Gram-positive Aerobier

*Enterococcus faecalis*<sup>5</sup>

*Staphylococcus aureus* (Methicillin-empfindlich)<sup>6</sup>

*Staphylococcus* spp. (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*

### Spezies, bei denen eine erworbene Resistenz problematisch sein könnte

Gram-positive Aerobier  
*Enterococcus faecium*<sup>§†</sup>

### Gram-negative Aerobier

*Acinetobacter*-Spezies  
*Burkholderia cepacia*  
*Pseudomonas aeruginosa*

### Inhärent resistente Erreger

Gram-negative Aerobier  
*Stenotrophomonas maltophilia*  
*Legionella*-Spezies

### Sonstige Mikroorganismen

*Chlamydophila pneumoniae*  
*Chlamydophila psittaci*  
*Coxiella burnetii*  
*Mycoplasma pneumoniae*

§ Spezies, die eine natürliche mittlere (intermediäre) Empfindlichkeit aufweisen.

£ Alle Methicillin-resistenten Staphylokokken sind resistent gegenüber Meropenem.

† Resistenzrate  $\geq 50\%$  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, 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 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, 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-, 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).

### 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.

### Meropenem Qilu 1 g Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung



Die intravenöse LD<sub>50</sub> 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.

## 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 Rekonstitution / Verdünnung:

*Anwendung als intravenöse Bolusinjektion*

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

Die rekonstituierte Lösung des Arzneimittels in Wasser für Injektionszwecke sollte sofort verwendet werden.

*Anwendung als intravenöse Infusion*

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

Die rekonstituierte Lösung des Arzneimittels in Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) Infusionslösung sollte sofort verwendet werden. Der Zeitraum zwischen dem Beginn der Rekonstitution und dem Ende der intravenösen Infusion sollte eine Stunde nicht überschreiten.

Die rekonstituierte Lösung des Arzneimittels in Glucose 50 mg/ml (5 %) Infusionslösung sollte sofort verwendet werden.

Die rekonstituierte Lösung nicht einfrieren.

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

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

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

30 ml-Durchstechflasche aus Typ-I-Glas mit Butyl-Gummistopfen, versiegelt mit einer Aluminium-Polypropylen-Schutzkappe.

### Meropenem Qilu 1 g Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung



Das Arzneimittel ist in Packungsgrößen zu 1 oder 10 Durchstechflaschen erhältlich.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

#### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

##### Injektion

Meropenem, das für die intravenöse Bolusinjektion verwendet wird, sollte mit sterilem Wasser für Injektionszwecke rekonstituiert werden.

##### Infusion

Zur intravenösen Infusion können Durchstechflaschen mit Meropenem direkt mit Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) oder Glucose 50 mg/ml (5 %) Infusionslösung zubereitet werden.

Jede Durchstechflasche ist nur zur einmaligen Anwendung vorgesehen.

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

Die Lösung sollte vor Gebrauch geschüttelt werden.

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

#### **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Qilu Pharma Spain S.L.  
Paseo de la Castellana 40, Planta 8  
28046 MADRID  
Spanien

##### Mitvertrieb:

Sun Pharmaceuticals Germany GmbH  
Hemmelrather Weg 201  
51377 Leverkusen  
Deutschland

#### **8. ZULASSUNGSNUMMER**

7003412.00.00

#### **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

06.06.2023

#### **10. STAND DER INFORMATION**

Juni 2023

#### **11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig

V02-00