

ANHANG I

**VERZEICHNIS DER BEZEICHNUNGEN, DARREICHUNGSFORM, STÄRKE DES
ARZNEIMITTELS, ART DER ANWENDUNG,
DER INHABER DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN IN DEN
MITGLIEDSTAATEN**

<u>Mitgliedstaat</u> <u>EU/EEA</u>	<u>Inhaber der Zulassung</u>	<u>Name</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der</u> <u>Anwendung</u>	<u>Inhalt</u> <u>(Konzentration)</u>
Österreich	AstraZeneca Österreich GmbH, Schwarzenbergplatz 7 A-1037 Wien Österreich	Optinem i.v. 500 mg - Trockenstechampullen	500 mg	Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung bzw. Infusionslösung	Zur intravenösen Anwendung	500 mg/20 ml
Österreich	AstraZeneca Österreich GmbH, Schwarzenbergplatz 7 A-1037 Wien Österreich	Optinem i.v. 1 g - Trockenstechampullen	1 g	Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung bzw. Infusionslösung	Zur intravenösen Anwendung	1 g/30 ml
Belgien	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 1180 Brüssel Belgien	Meronem IV 500 mg	500 mg	Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung bzw. Infusionslösung	Zur intravenösen Anwendung	500 mg/20 ml
Belgien	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 1180 Brüssel Belgien	Meronem IV 1 g	1 g	Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung bzw. Infusionslösung	Zur intravenösen Anwendung	1 g/30 ml
Bulgarien	AstraZeneca UK Limited 600 Capability Green Luton Bedfordshire LU1 3LU Vereinigtes Königreich	Meronem	500 mg	Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung bzw. Infusionslösung	Zur intravenösen Anwendung	500 mg/20 ml
Bulgarien	AstraZeneca UK Limited 600 Capability Green Luton Bedfordshire LU1 3LU Vereinigtes Königreich	Meronem	1 g	Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung bzw. Infusionslösung	Zur intravenösen Anwendung	1 g/30 ml
Zypern	AstraZeneca UK Ltd. Silk Road Business Park 1 Macclesfield Cheshire SK10 2NA	MERONEM	500 mg	Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung bzw.	Zur intravenösen Anwendung	500 mg/20 ml

	Vereinigtes Königreich			Infusionslösung		
Zypern	AstraZeneca UK Ltd. Silk Road Business Park 1 Macclesfield Cheshire SK10 2NA Vereinigtes Königreich	MERONEM	1 g	Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung bzw. Infusionslösung	Zur intravenösen Anwendung	1 g/30 ml
Tschechien	AstraZeneca UK Ltd. Silk Road Business Park 1 Macclesfield Cheshire SK10 2NA Vereinigtes Königreich	MERONEM	500 mg	Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung bzw. Infusionslösung	Zur intravenösen Anwendung	500 mg/20 ml
Tschechien	AstraZeneca UK Ltd. Silk Road Business Park 1 Macclesfield Cheshire SK10 2NA Vereinigtes Königreich	MERONEM	1 g	Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung bzw. Infusionslösung	Zur intravenösen Anwendung	1 g/30 ml
Dänemark	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 2620 Albertslund Dänemark	MERONEM	500 mg	Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung bzw. Infusionslösung	Zur intravenösen Anwendung	500 mg/20 ml
Dänemark	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 2620 Albertslund Dänemark	MERONEM	1 g	Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung bzw. Infusionslösung	Zur intravenösen Anwendung	1 g/30 ml
Estland	AstraZeneca UK Limited 15 Stanhope Gate London W1K 1LN Vereinigtes Königreich	Meronem	500 mg	Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung bzw. Infusionslösung	Zur intravenösen Anwendung	500 mg/10 ml
Estland	AstraZeneca UK Limited 15 Stanhope Gate London W1K 1LN Vereinigtes Königreich	Meronem	1 g	Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung bzw.	Zur intravenösen Anwendung	1 g/20 ml

				Infusionslösung		
Finnland	AstraZeneca Oy Luomanportti 3 FI-02200 Espoo Finnland	Meronem 500 mg	500 mg	Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung bzw. Infusionslösung	Zur intravenösen Anwendung	500 mg/20 ml
Finnland	AstraZeneca Oy Luomanportti 3 FI-02200 Espoo Finnland	Meronem 1 g	1 g	Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung bzw. Infusionslösung	Zur intravenösen Anwendung	1 g/30 ml
Frankreich	AstraZeneca 1, Place Renault 92844 RUEIL- MALMAISON Cédex Frankreich	MERONEM 500 mg poudre pour solution injectable IV	500 mg	Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung bzw. Infusionslösung	Zur intravenösen Anwendung	500 mg/20 ml
Frankreich	AstraZeneca 1, Place Renault 92844 RUEIL- MALMAISON Cédex Frankreich	MERONEM 1 g poudre pour solution injectable IV	1 g	Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung bzw. Infusionslösung	Zur intravenösen Anwendung	1 g/30 ml
Deutschland	AstraZeneca GmbH Tinsdaler Weg 183 22880 Wedel Postanschrift 22876 Wedel Deutschland	Meronem 500 mg	500 mg	Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung bzw. Infusionslösung	Zur intravenösen Anwendung	500 mg/10 ml 5 mg/1 ml
Deutschland	AstraZeneca GmbH Tinsdaler Weg 183 22880 Wedel Postanschrift 22876 Wedel Deutschland	Meronem 1000 mg	1 g	Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung bzw. Infusionslösung	Zur intravenösen Anwendung	1 g/20 ml 5 mg/1 ml
Griechenland	CANA Pharmaceutical Laboratories Societe Anonyme 446 Irakliou Ave.	Meronem	500 mg	Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung bzw.	Zur intravenösen Anwendung	500 mg/20 ml

	GR-141 22 Iraklion Attikis, Griechenland			Infusionslösung		
Griechenland	CANA Pharmaceutical Laboratories Societe Anonyme 446 Irakliou Ave GR-141 22 Iraklion Attikis, Griechenland	Meronem	1 g	Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung bzw. Infusionslösung	Zur intravenösen Anwendung	1 g/30 ml
Ungarn	AstraZeneca Kft. - Hungary H-2045 Törökbálint Park u. 3. Ungarn	Meronem 500 mg intravenas injekcio	500 mg	Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung bzw. Infusionslösung	Zur intravenösen Anwendung	500 mg/20 ml
Ungarn	AstraZeneca Kft. - Hungary H-2045 Törökbálint Park u. 3. Ungarn	Meronem 1 g intravenas injekcio	1 g	Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung bzw. Infusionslösung	Zur intravenösen Anwendung	1 g/30 ml
Island	AstraZeneca UK Ltd. Alderley Park Macclesfield Cheshire SK10 4TF Vereinigtes Königreich	Meronem 500 mg stungulyfs-/innrennslisstofn, lausn.	500 mg	Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung bzw. Infusionslösung	Zur intravenösen Anwendung	500 mg/20 ml
Island	AstraZeneca UK Ltd. Alderley Park Macclesfield Cheshire SK10 4TF Vereinigtes Königreich	Meronem 1 g stungulyfs-/innrennslisstofn, lausn.	1 g	Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung bzw. Infusionslösung	Zur intravenösen Anwendung	1 g/30 ml
Irland	AstraZeneca UK Limited 600 Capability Green Luton Bedfordshire LU1 3LU Vereinigtes Königreich	Meronem IV 0.5 g powder for solution for injection or infusion.	0.5 g	Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung bzw. Infusionslösung	Zur intravenösen Anwendung	500 mg/20 ml
Irland	AstraZeneca UK Limited 600 Capability Green	Meronem IV 1 g powder for solution for injection	1 g	Pulver zur Herstellung einer	Zur intravenösen Anwendung	1 g/30 ml

	Luton Bedfordshire LU1 3LU Vereinigtes Königreich	or infusion.		Injektionslösung bzw. Infusionslösung		
Italien	AstraZeneca S.p.A. Palazzo Volta Via Francesco Sforza 20080 Basiglio (Milano) Italien	MERREM 500 mg polvere per soluzione iniettabile per uso endovenoso	500 mg	Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung bzw. Infusionslösung	Zur intravenösen Anwendung	500 mg
Italien	AstraZeneca S.p.A. Palazzo Volta Via Francesco Sforza 20080 Basiglio (Milano) Italien	MERREM 1000 mg polvere per soluzione iniettabile per uso endovenoso	1 g	Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung bzw. Infusionslösung	Zur intravenösen Anwendung	1 g
Italien	AstraZeneca S.p.A. Palazzo Volta Via Francesco Sforza 20080 Basiglio (Milano) Italien	MERREM 500 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso intramuscolare	500 mg	Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung bzw. Infusionslösung	Zur intravenösen Anwendung	500 mg/2 ml (nicht im Handel)
Italien	AstraZeneca S.p.A. Palazzo Volta Via Francesco Sforza 20080 Basiglio (Milano) Italien	MERREM 250 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso endovenoso	250 mg	Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung bzw. Infusionslösung	Zur intravenösen Anwendung	250 mg/5 ml (nicht im Handel)
Italien	AstraZeneca S.p.A. Palazzo Volta Via Francesco Sforza 20080 Basiglio (Milano) Italien	MERREM 500 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso endovenoso	500 mg	Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung bzw. Infusionslösung	Zur intravenösen Anwendung	500 mg/10 ml (nicht im Handel)
Italien	AstraZeneca S.p.A. Palazzo Volta Via Francesco Sforza 20080 Basiglio (Milano) Italien	MERREM 1000 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso endovenoso	1 g	Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung bzw. Infusionslösung	Zur intravenösen Anwendung	1 g/20 ml (nicht im Handel)
Italien	AstraZeneca S.p.A. Palazzo Volta	MERREM 250 mg polvere e solvente per	250 mg	Pulver zur Herstellung einer	Zur intravenösen Anwendung	250 mg/100 ml (nicht im Handel)

	Via Francesco Sforza 20080 Basiglio (Milano) Italien	soluzione per infusione		Injektionslösung bzw. Infusionslösung		
Italien	AstraZeneca S.p.A. Palazzo Volta Via Francesco Sforza 20080 Basiglio (Milano) Italien	MERREM 500 mg polvere e solvente per soluzione per infusione	500 mg	Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung bzw. Infusionslösung	Zur intravenösen Anwendung	500 mg/100 ml (nicht im Handel)
Italien	AstraZeneca S.p.A. Palazzo Volta Via Francesco Sforza 20080 Basiglio (Milano) Italien	MERREM 1000 mg polvere e solvente per soluzione per infusione	1 g	Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung bzw. Infusionslösung	Zur intravenösen Anwendung	1 g/100 ml (nicht im Handel)
Lettland	AstraZeneca UK Ltd. Silk Road Business Park 1 Macclesfield Cheshire SK10 2NA Vereinigtes Königreich	Meronem 500 mg	500 mg	Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung bzw. Infusionslösung	Zur intravenösen Anwendung	500 mg/20 ml
Lettland	AstraZeneca UK Ltd. Silk Road Business Park 1 Macclesfield Cheshire SK10 2NA Vereinigtes Königreich	Meronem 1 g	1 g	Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung bzw. Infusionslösung	Zur intravenösen Anwendung	1 g/30 ml
Litauen	AstraZeneca UK Ltd. Silk Road Business Park 1 Macclesfield Cheshire SK10 2NA Vereinigtes Königreich	Meronem IV	500 mg	Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung bzw. Infusionslösung	Zur intravenösen Anwendung	500 mg/10 ml
Litauen	AstraZeneca UK Ltd. Silk Road Business Park 1 Macclesfield Cheshire SK10 2NA Vereinigtes Königreich	Meronem IV	1 g	Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung bzw. Infusionslösung	Zur intravenösen Anwendung	1 g/20 ml
Luxemburg	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat	Meronem IV 500 mg	500 mg	Pulver zur Herstellung einer	Zur intravenösen Anwendung	500 mg/20 ml

	110 1180 Brussel, Belgien			Injektionslösung bzw. Infusionslösung		
Luxemburg	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 1180 Brussel, Belgien	Meronem IV 1 g	1 g	Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung bzw. Infusionslösung	Zur intravenösen Anwendung	1 g/30 ml
Malta	AstraZeneca UK Ltd. Silk Road Business Park 1 Macclesfield Cheshire SK10 2NA Vereinigtes Königreich	Meronem IV 0.5 g powder for solution for injection or infusion.	0.5 g	Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung bzw. Infusionslösung	Zur intravenösen Anwendung	500 mg/20 ml
Malta	AstraZeneca UK Ltd. Silk Road Business Park 1 Macclesfield Cheshire SK10 2NA Vereinigtes Königreich	Meronem IV 1 g powder for solution for injection or infusion.	1 g	Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung bzw. Infusionslösung	Zur intravenösen Anwendung	1 g/30 ml
Niederlande	AstraZeneca BV Louis Pasteurlaan 5 2719 EE, Zoetermeer, Niederlande	Meronem i.v.	250 mg	Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung bzw. Infusionslösung	Zur intravenösen Anwendung	wird derzeit gelöscht
Niederlande	AstraZeneca BV Louis Pasteurlaan 5 2719 EE, Zoetermeer, Niederlande	Meronem i.v.	500 mg	Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung bzw. Infusionslösung	Zur intravenösen Anwendung	500 mg/20 ml
Niederlande	AstraZeneca BV Louis Pasteurlaan 5 2719 EE, Zoetermeer, Niederlande	Meronem i.v.	1 g	Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung bzw. Infusionslösung	Zur intravenösen Anwendung	1 g/30 ml
Norwegen	AstraZeneca AS Hoffsveien 70	Meronem	500 mg	Pulver zur Herstellung einer	Zur intravenösen Anwendung	500 mg/20 ml

	B/Postboks 200 Vinderen 0319 OSLO Norwegen			Injektionslösung bzw. Infusionslösung		
Norwegen	AstraZeneca AS Hoffsveien 70 B/Postboks 200 Vinderen 0319 OSLO Norwegen	Meronem	1 g	Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung bzw. Infusionslösung	Zur intravenösen Anwendung	1 g/30 ml
Polen	AstraZeneca UK Ltd. Silk Road Business Park 1 Macclesfield Cheshire SK10 2NA Vereinigtes Königreich	Meronem	500 mg	Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung bzw. Infusionslösung	Zur intravenösen Anwendung	500 mg/20 ml
Polen	AstraZeneca UK Ltd. Silk Road Business Park 1 Macclesfield Cheshire SK10 2NA Vereinigtes Königreich	Meronem	1 g	Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung bzw. Infusionslösung	Zur intravenösen Anwendung	1 g/30 ml
Portugal	AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Humberto Madeira, n.º 7, Valejas 2745-663 Barcarena, Portugal	Meronem	500 mg	Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung bzw. Infusionslösung	Zur intravenösen Anwendung	500 mg/2 ml (nicht im Handel)
Portugal	AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Humberto Madeira, n.º 7, Valejas 2745-663 Barcarena, Portugal	Meronem	500 mg	Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung bzw. Infusionslösung	Zur intravenösen Anwendung	500 mg/20 ml
Portugal	AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Humberto Madeira,	Meronem	1 g	Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung	Zur intravenösen Anwendung	1 g/30 ml

	n.º 7, Valejas 2745-663 Barcarena, Portugal			bzw. Infusionslösung		
Rumänien	AstraZeneca UK Limited 600 Capability Green Luton Bedfordshire LU1 3LU Vereinigtes Königreich	Meronem i.v. 500 mg	500 mg	Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung bzw. Infusionslösung	Zur intravenösen Anwendung	500 mg/20 ml
Rumänien	AstraZeneca UK Limited 600 Capability Green Luton Bedfordshire LU1 3LU Vereinigtes Königreich	Meronem i.v. 1 g	1 g	Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung bzw. Infusionslösung	Zur intravenösen Anwendung	1 g/30 ml
Slovakei	AstraZeneca UK Ltd. Silk Road Business Park 1 Macclesfield Cheshire SK10 2NA Vereinigtes Königreich	Meronem 500 mg i.v.	500 mg	Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung bzw. Infusionslösung	Zur intravenösen Anwendung	500 mg/20 ml
Slowenien	AstraZeneca UK Limited 15 Stanhope Gate London W1K 1LN Vereinigtes Königreich	Meronem 500 mg prasek za raztopino za injiciranje ali infundiranje	500 mg	Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung bzw. Infusionslösung	Zur intravenösen Anwendung	50 mg/ml
Slowenien	AstraZeneca UK Limited 15 Stanhope Gate London W1K 1LN Vereinigtes Königreich	Meronem 1 g prasek za raztopino za injiciranje ali infundiranje	1 g	Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung bzw. Infusionslösung	Zur intravenösen Anwendung	50 mg/ml
Spanien	AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A. C/ Serrano Galvache 56 Edificio Roble 28033 Madrid Spanien	Meronem I.V., 500	500 mg	Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung bzw. Infusionslösung	Zur intravenösen Anwendung	500 mg/20 ml
Spanien	AstraZeneca Farmacéutica	Meronem I.V., 1000	1 g	Pulver zur	Zur intravenösen	1 g/30 ml

	Spain, S.A. C/ Serrano Galvache 56 Edificio Roble 28033 Madrid Spanien			Herstellung einer Injektionslösung bzw. Infusionslösung	Anwendung	
Schweden	AstraZeneca AB S-15185 Södertälje Schweden	Meronem	500 mg	Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung bzw. Infusionslösung	Zur intravenösen Anwendung	500 mg/10 ml zur Injektion oder variable Konzentration zur Infusion
Schweden	AstraZeneca AB S-15185 Södertälje Schweden	Meronem	1 g	Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung bzw. Infusionslösung	Zur intravenösen Anwendung	1 g/20 ml zur Injektion oder Konzentration zur Infusion
Vereinigtes Königreich	AstraZeneca UK Limited 600 Capability Green Luton Bedfordshire LU1 3LU Vereinigtes Königreich	Meronem IV 500 mg	500 mg	Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung bzw. Infusionslösung	Zur intravenösen Anwendung	500 mg/20 ml
Vereinigtes Königreich	AstraZeneca UK Limited 600 Capability Green Luton Bedfordshire LU1 3LU Vereinigtes Königreich	Meronem IV 1 g	1 g	Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung bzw. Infusionslösung	Zur intravenösen Anwendung	1 g/30 ml

ANHANG II

**WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN UND BEGRÜNDUNG DER EMEA
FÜR DIE ÄNDERUNG DER ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES
ARZNEIMITTELS, DER ETIKETTIERUNG UND DER PACKUNGSBEILAGE**

WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN

KOMPLETTE ZUSAMMENFASSUNG DER WISSENSCHAFTLICHEN BEURTEILUNG VON MEROPENEM UND ZUGEHÖRIGEN NAMEN (SIEHE ANNEX I)

Meropenem gehört zur Klasse der Carbapeneme innerhalb der großen Gruppe der Betalactam-Antibiotika und zeigt *in vitro* antibakterielle Wirksamkeit gegen ein breites Spektrum von Gram-positiven und Gram-negativen, aeroben und anaeroben Erregern (einschließlich *Enterobacteriaceae*, die ESBL [Betalactamasen mit erweitertem Wirkspektrum] oder chromosomal kodierte AmpC-Betalactamasen produzieren). Wie die anderen Betalactam-Antibiotika hemmt Meropenem die bakterielle Zellwandsynthese, ist jedoch resistent gegen den Abbau durch Betalactamasen oder Cephalosporinasen.

Der CHMP stellte fest, dass der Geltungsbereich des Harmonisierungsverfahrens für die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels zwei Stärken (500 mg und 1 g) der spezifischen intravenösen Darreichungsform umfasst.

Der CHMP analysierte eine Reihe von inkongruenten Bereichen in der Produktinformation von Meropenem und nahm schließlich eine revidierte Produktinformation (PI) an. Im Wesentlichen wurden folgende Bereiche harmonisiert:

- Qualitätsaspekte

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legte eine Harmonisierung für Modul 3 vor. Der Wirkstoff Meropenemtrihydrat wird von zwei Herstellern produziert. Dainippon Sumitomo Pharma Co. Ltd. (Oita/Japan) brachte das Originalpräparat heraus und ACS Dobfar SpA (Mailand/Italien) ist ein Alternativhersteller sowohl des Zwischenprodukts HECA als auch der sterilen Reinsubstanz Meropenemtrihydrat. Dieser Alternativhersteller ist in der Mehrzahl der Mitgliedsstaaten zugelassen und wird daher auch in den Harmonisierungsunterlagen erwähnt.

Die vorgelegten Informationen entsprechen den derzeit für Dainippon Sumitomo Pharma und für ACS Dobfar SpA zugelassenen Angaben nebst weiteren Informationen und den bisher vorgenommenen Änderungen.

Die Angaben im Modul „Qualität“ zur Stabilität des Arzneimittels wurden um die neuesten kommerziellen Daten ergänzt, die eine Haltbarkeitsdauer von 4 Jahren bei einer Lagerungstemperatur von bis zu 30°C unterstützen.

Auch in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels wurden die Abschnitte, in denen Qualitätsaspekte angesprochen werden (insbesondere Abschnitt 6.3 und 6.4), harmonisiert. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen sicherte zu, weitere Daten innerhalb des in seinem Zusicherungsschreiben vom 23. Juli 2009 angegebenen Zeitrahmens vorzulegen.

- Sicherheits- und Wirksamkeitsaspekte

Abschnitt 4.1 - Anwendungsgebiete

Pneumonien einschließlich ambulant erworbener Pneumonien und nosokomialer Pneumonien

Das mit dem ursprünglichen Antrag auf Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgelegte klinische Programm beinhaltete 6 klinische Studien an etwa 1200 Patienten, von denen etwa 650 mit Meropenem behandelt wurden. In diesen Studien wurden Patienten mit tiefen Atemwegsinfektionen (LRTI) rekrutiert, wie es zu diesem Zeitpunkt angemessen war. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legte eine Übersicht über die LRTI-relevanten Krankheitserreger sowie eine Zusammenfassung der MHK-Daten für die häufig isolierten LRTI-Erreger vor.

Obwohl der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen einräumt, dass nicht alle Patienten mit ambulant erworbenen Pneumonien (*Community-acquired pneumonia*, CAP) eine Behandlung mit einem Carbapenem benötigen, argumentierte er andererseits, dass eine Beschränkung der Indikation auf schwere Fälle nicht erforderlich sei, weil die Schwere des Krankheitsbildes bereits durch die Anwendungsart und andere Aspekte der Etikettierung impliziert werde. Unter Berücksichtigung aller Informationen gelangte auch der CHMP zu der Auffassung, dass einschränkende Bedingungen für die Indikation CAP nicht unbedingt erforderlich sind, da nicht zu erwarten ist, dass ein praktizierender Arzt zur Behandlung einer leichten CAP auf intravenös anzuwendende Arzneimittel zurückgreift.

Dagegen kann Meropenem – in Anbetracht der Zielkeime und potenziellen Schwere der Infektion, der aktuellen klinischen Studien, der klinischen Praxis, der aktuellen mikrobiologischen Situation, der internationalen und nationalen Leitlinien sowie unter Berücksichtigung der guten Antibiotika-Praxis – als geeignetes Antibiotikum zur Behandlung der im Krankenhaus erworbenen Pneumonie (*Hospital-acquired pneumonia*, HAP) angesehen werden. Diesen nosokomialen sind die beatmungsbedingten Pneumonien (*Ventilator-associated pneumonia*, VAP) bakteriologisch zwar ähnlich; die beiden Krankheitsbilder sind jedoch in Bezug auf die Beeinträchtigung des Allgemeinzustandes und auf die Prognose der Behandlung verschieden genug, dass die Wirksamkeit bei VAP nicht ohne Weiteres aus der Wirksamkeit bei nosokomialen Pneumonien extrapoliert werden kann. Außerdem wurde Meropenem bisher nie formal in einer klinischen Studie zur VAP untersucht. Daher vertritt der CHMP die Auffassung, dass die Beeinträchtigung des Allgemeinzustandes des Patienten und die Prognose der Behandlung zu verschieden sind, um eine Extrapolation der Wirksamkeit bei VAP aus der Wirksamkeit bei HAP zu erlauben.

Der CHMP nahm schließlich folgende Indikation an:

Pneumonien einschließlich ambulant erworbener Pneumonien und nosokomialer Pneumonien

Es sollte auch beachtet werden, dass für Pneumonien bei Kindern die gleichen Gesichtspunkte gelten wie bei Erwachsenen. Bezüglich der pädiatrischen Population stimmt der CHMP mit dem Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen überein, „3 Monate“ als untere Altersbegrenzung anzugeben, vertritt jedoch die Auffassung, dass die Option zur Behandlung von Kindern unter 3 Monaten – einschließlich Neugeborenen – aufrecht erhalten werden sollte.

Bronchopulmonale Infektionen bei zystischer Fibrose (CF)

Das mit dem ursprünglichen Antrag auf Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgelegte klinische Programm beinhaltete eine klinische Studie an 40 Patienten, von denen 27 mit Meropenem behandelt wurden. Daten aus dieser und einer weiteren, nach der Erstzulassung durchgeführten Studie an 122 Patienten (von denen 70 Meropenem in Kombination mit Tobramycin erhielten) zeigen, dass Meropenem wirksam zur Behandlung von LRTI bei CF-Patienten und seine Wirksamkeit mit der von Ceftazidim allein oder in Kombination mit Tobramycin vergleichbar ist. Eine Zusammenfassung der MHK-Daten für die in den Studien häufig bei CF-Patienten isolierten pulmonalen Erreger wurde ebenfalls vorgelegt.

Aufgrund aktueller Daten aus verschiedenen Überwachungsprogrammen zur Antibiotikasensibilität europäischer Isolate sowie in Anbetracht der klinischen Erfahrungen schlägt AstraZeneca vor, dass *P. aeruginosa* und *Burkholderia cepacia* unter den möglicherweise gegen Meropenem resistenten Arten aufgeführt werden sollten. Auch wenn es andere Arzneimittel mit Wirksamkeit gegen *P. aeruginosa* gibt, legen Fachleute doch Wert darauf, verschiedene Wirkstoffe zur Auswahl zu haben, um auf Probleme durch vorübergehend verminderte Sensibilität (Antibiotika-Rotation), Allergien oder andere Unverträglichkeiten reagieren zu können. Die meisten Fachleute empfehlen, zur Behandlung von CF-Patienten Antibiotikakombinationen einzusetzen und dabei intravenös, oral und/oder inhalativ zugeführte Arzneimittel zu kombinieren. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen diskutierte die Daten aus Studien, nationalen und internationalen Einzelfall-/Compassionate-Use-

Anwendungen und Vergleichsstudien zum therapeutischen Nutzen durch Meropenem. Therapiealternativen wurden ebenfalls diskutiert. Wichtig für die Lebensqualität und Lebensdauer der Patienten mit CF ist die Besserung der Lungenfunktion nach einer akuten Exazerbation, da die Lungenfunktion der beste prädiktive Faktor für die Mortalität ist. Die Wiederherstellung der Lungenfunktion ist daher der wesentliche Nutzen, der aus der Behandlung mit Meropenem hervorgehen sollte. Klinische Studiendaten, die eine robuste Nutzenanalyse erlauben würden, gibt es für die CF nur wenige. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen diskutierte zwei aktuelle Studien, in denen Meropenem in Kombination mit Tobramycin geprüft wurde. Eine dieser Studien gehört zu den größten zur CF durchgeführten Studien überhaupt. Eine Besserung der Lungenfunktion ist darüber hinaus auch bei den CF-Patienten ersichtlich, die im Rahmen von zwei vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen diskutierten Compassionate-Use-Programmen mit Meropenem behandelt wurden.

Auch die Sicherheit von Meropenem bei CF wurde anhand von Studien, nationalen und internationalen Einzelfall-/Compassionate-Use-Anwendungen und Vergleichsstudien zwischen Meropenem und Tobramycin oder Ceftazidim diskutiert. Bei einer Suche in der Sicherheitsdatenbank fand der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen insgesamt 484 Ereignisse in 273 Fällen, die Patienten mit bekannter CF betrafen, und stellte diese Daten in zusammengefasster Form vor. Meldungen zu unerwünschten Ereignissen im Zusammenhang mit der Anwendung inhalativer oder vernebelter Meropenem-Zubereitungen gingen beim Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen bisher nicht ein. Aus den vorgestellten Daten zog der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen den Schluss, dass das Sicherheitsprofil für das Kollektiv der CF-Patienten dem für die Allgemeinbevölkerung vergleichbar und Meropenem gut verträglich ist. Zu den häufigsten Risiken gehören Übelkeit und Veränderungen der Leberwerte, die jedoch nach Beendigung der Behandlung wieder abklingen.

Der CHMP sah die Argumentation des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen als zufriedenstellend an und stimmte zu, dass die zystische Fibrose im Abschnitt zu den Indikationen direkt nach den Infektionen der unteren Atemwege aufgeführt werden sollte.

Bronchopulmonale Infektionen bei zystischer Fibrose

Bezüglich der pädiatrischen Population stimmte der CHMP mit dem Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen überein, „3 Monate“ als untere Altersbegrenzung anzugeben, vertrat jedoch die Auffassung, dass die Option zur Behandlung von Kindern unter 3 Monaten – einschließlich Neugeborenen – aufrecht erhalten werden sollte.

Komplizierte Harnwegsinfektionen (HWI)

Bisher wurden 7 von AstraZeneca (AZ) finanzierte Studien (1 zulassungsvorbereitende und 6 supportive) zu HWI durchgeführt, die alle bereits im Rahmen des ursprünglichen Antrags auf Genehmigung für das Inverkehrbringen eingereicht worden waren. Komplizierte HWI gingen bei diesen AZ-Studien mit strukturellen und/oder funktionellen Anomalien (wie Prostatahypertrophie, Hydronephrose, neurogener Blase, vesikoureteralem Reflux, Striktur, Konkrement, Tumor, Pyelonephritis, Prolaps), liegendem Harnkatheter oder gleichzeitigen diagnostischen oder operativen urologischen Eingriffen einher. Auch zusammenfassende MHK-Daten wurden hierzu vorgestellt.

Die Eignung der Carbapeneme (einschließlich Meropenem) bei HWI wird durch klinische Studien und die klinische Erfahrung bestätigt. Klinische Leitlinien empfehlen bei komplizierten HWI die Anwendung von Penemen, ohne dass im Hinblick auf Wirksamkeit und Sicherheit zwischen einzelnen Substanzen unterschieden wird. Daher kann nach Auffassung des CHMP – unter Berücksichtigung der Kenntnisse über die pharmakologische Klasse der Peneme, der aktuellen mikrobiologischen Situation, der klinischen Praxis und klinischen Empfehlungen, der medizinischen Erfordernis für Peneme in bestimmten Situationen sowie in Anbetracht der Tatsache, dass Meropenem nur bei schweren bakteriellen Infektionen angewendet werden sollte, deren Erreger möglicherweise oder sicher resistent

gegen andere Betalactame, aber sensibel gegen Meropenem sind – der folgende Wortlaut zu den therapeutischen Indikationen in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Meropenem verwendet werden:

Komplizierte Harnwegsinfektionen

Es sollte beachtet werden, dass für komplizierte HWI bei Kindern die gleichen Gesichtspunkte gelten wie bei Erwachsenen. Bezüglich der pädiatrischen Population stimmte der CHMP mit dem Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen überein, „3 Monate“ als untere Altersbegrenzung anzugeben, vertrat jedoch die Auffassung, dass die Option zur Behandlung von Kindern unter 3 Monaten – einschließlich Neugeborenen – aufrecht erhalten werden sollte.

Komplizierte intraabdominelle Infektionen

Das mit dem ursprünglichen Antrag auf Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgelegte klinische Programm beinhaltete 5 klinische Studien an etwa 1 150 Patienten mit IAI, von denen etwa 580 mit Meropenem behandelt wurden. Seit dem ursprünglichen Antrag auf Genehmigung für das Inverkehrbringen wurden weitere 5 klinische Studien unter Einschluss von etwa 650 Patienten durchgeführt (Zahlenangaben über die mit Meropenem behandelten Patienten liegen nicht vor). Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legte eine Liste der bei IAI relevanten Krankheitserreger (einschließlich einer Zusammenfassung der MHK-Daten für die in den klinischen Studien häufig bei IAI isolierten Erreger) vor.

Der CHMP stellte fest, dass die beantragte Indikation für komplizierte IAI in Einklang mit der klinischen Dokumentation und der auf diesem Gebiet bisher gewonnenen klinischen Erfahrung steht. Meropenem wird in therapeutischen Leitlinien unter den empfohlenen Arzneimitteln aufgeführt und die Indikation „intraabdominelle Infektionen“ ist in allen 29 europäischen Ländern zugelassen. Demzufolge bestätigte der CHMP den folgenden Wortlaut für den Anwendungsbereich als angemessen:

Komplizierte intraabdominelle Infektionen

Für IAI gelten bei Kindern die gleichen Gesichtspunkte wie bei Erwachsenen. Bezüglich der pädiatrischen Population stimmte der CHMP mit dem Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen überein, „3 Monate“ als untere Altersbegrenzung anzugeben, vertrat jedoch die Auffassung, dass die Option zur Behandlung von Kindern unter 3 Monaten – einschließlich Neugeborenen – aufrecht erhalten werden sollte.

Intra- und postpartale Infektionen

Das mit dem ursprünglichen Antrag auf Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgelegte klinische Programm beinhaltete eine klinische Studie an etwa 500 Patienten mit geburtshilflichen oder gynäkologischen Infektionen, von denen etwa 250 mit Meropenem behandelt wurden. Nach den Daten aus dieser Studie war die Behandlung bakterieller gynäkologischer Infektionen mit Meropenem hoch wirksam, und die klinische und bakteriologische Wirksamkeit von Meropenem in Monotherapie war vergleichbar mit der der Kombinationsbehandlung mit Clindamycin plus Gentamycin. Eine Zusammenfassung der MHK-Daten für die gynäkologischen Erreger, die in der mit dem ursprünglichen Antrag auf Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgelegten klinischen Studie häufig isoliert worden waren, wurde ebenfalls vorgelegt.

Der CHMP vertrat die Auffassung, dass eine Hervorhebung bestimmter Unterformen von gynäkologischen Infektionen willkürlich wäre, da die Datenlage selbst für gynäkologische Infektionen insgesamt und insbesondere bei separater Betrachtung spezieller Indikationsteilbereiche (wie Episiotomie, Endometritis o. Ä.) begrenzt ist. Daher hielt der CHMP es für angemessener, diese

Indikationsteilbereiche in allgemeinen Begriffen zusammenzufassen, und stimmte daher der folgenden Indikation zu:

Intra- und postpartale Infektionen

Der CHMP stellte fest, dass diese Indikation zwar für Erwachsene und Kinder beantragt wird, der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen jedoch keine Angabe zur geplanten pädiatrischen Dosierung gemacht hat. Dies ist jedoch akzeptabel angesichts der Art der gynäkologischen Infektionen, für die die Indikation beantragt wird.

Komplizierte Infektionen der Haut und Hautanhangsgebilde (cSSSI)

Das mit dem ursprünglichen Antrag auf Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgelegte klinische Programm beinhaltete 6 klinische Studien an etwa 950 Patienten mit komplizierten Infektionen der Haut und Hautanhangsgebilde (*complicated skin and skin structure infections*, cSSSI), von denen etwa 470 mit Meropenem behandelt wurden. Seit dem ursprünglichen Antrag auf Genehmigung für das Inverkehrbringen wurden weitere 2 klinische Studien unter Einschluss von etwa 1 050 Patienten durchgeführt, von denen etwa 520 Meropenem erhielten.

Nach Auffassung des CHMP war die vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgelegte klinische Dokumentation nicht sehr hilfreich für die Bewertung, da die Studien eine Mischung verschiedenster Hautinfektionen beinhalten, aber keine robusten Daten zu schweren Phlegmonen liefern und im Hinblick auf die Bedeutung der Peneme daher nicht sehr relevant sind. Die Bedeutung der Carbapeneme (einschließlich Meropenem) bei cSSSI wird inzwischen jedoch durch die klinische Erfahrung bestätigt. Daher ist nach Auffassung des CHMP – unter Berücksichtigung der mikrobiologischen Wirksamkeit der Peneme, der aktuellen mikrobiologischen Situation, der klinischen Praxis, der medizinischen Erfordernis für Peneme in bestimmten Situationen sowie in Anbetracht der Tatsache, dass Meropenem nur bei schweren bakteriellen Infektionen angewendet werden sollte, deren Erreger möglicherweise oder sicher resistent gegen andere Betalactame, aber sensibel gegen Meropenem sind – folgende Indikation annehmbar:

Komplizierte Infektionen der Haut und Hautgewebe

Es wurde festgestellt, dass für cSSSI bei Kindern die gleichen Gesichtspunkte gelten wie bei Erwachsenen. Bezüglich der pädiatrischen Population stimmte der CHMP mit dem Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen überein, „3 Monate“ als untere Altersbegrenzung anzugeben, vertrat jedoch die Auffassung, dass die Option zur Behandlung von Kindern unter 3 Monaten – einschließlich Neugeborenen – aufrecht erhalten werden sollte.

Akute bakterielle Meningitiden

Das mit dem ursprünglichen Antrag auf Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgelegte klinische Programm beinhaltete 4 klinische Studien an etwa 220 Patienten mit Meningitiden, von denen etwa 120 mit Meropenem behandelt wurden. Nach den Daten aus diesen Studien ist Meropenem zur Behandlung der bakteriellen Meningitis wirksam und in seiner Wirksamkeit mit Cefotaxim/Ceftriaxon vergleichbar. Eine Zusammenfassung der MHK-Daten für die Meningitiserreger, die in der mit dem ursprünglichen Antrag auf Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgelegten klinischen Studie häufig isoliert worden waren, wurde ebenfalls vorgelegt.

An den Studien 3591IL/0065 und 3591IL/0022 nahmen nur pädiatrische Patienten, an den Studien 3591IL/0020 und 3591IL/0021 dagegen sowohl pädiatrische als auch erwachsene Patienten teil. Die Bewertung der Eignung von Meropenem zur Behandlung der akuten bakteriellen Meningitis bei Erwachsenen basiert auf dem oben erwähnten Erwachsenenkollektiv sowie der Extrapolation der Wirksamkeit in dem ebenfalls untersuchten, viel größeren Kollektiv der Kinder mit Meningitis. Diese Extrapolation kann als zulässig angesehen werden, da die Pathophysiologie und auch die bakterielle Ätiologie der Meningitis bei Erwachsenen und Kindern in Wesentlichen gleich sind. Berücksichtigt

werden muss die Dosisbeziehung zwischen Erwachsenen und Kindern (40 mg/kg bei Kindern entspricht einer Einzeldosis von 2 g bei Erwachsenen).

Trotz der unzureichenden klinischen Daten, die vorgelegt wurden, darf das kritische Interesse an dem Wirkstoff – insbesondere bei resistenten Gram-negativen Stämmen, die Betalactamasen mit erweitertem Spektrum produzieren – nicht vernachlässigt werden. Die Anwendung von Meropenem bei Meningitiden wurde inzwischen durch die klinische Praxis bestätigt und wird auch in den therapeutischen Richtlinien anerkannt. Daher ist die Indikation „akute bakterielle Meningitis“ nach Auffassung des CHMP – unter Berücksichtigung der mikrobiologischen Wirksamkeit von Meropenem, der aktuellen mikrobiologischen Situation, der klinischen Praxis, der medizinischen Erfordernis für Peneme in bestimmten Situationen sowie in Anbetracht der Tatsache, dass Meropenem nur bei schweren bakteriellen Infektionen angewendet werden sollte, deren Erreger möglicherweise oder sicher resistent gegen andere Betalactame, aber sensibel gegen Meropenem sind – annehmbar.

Bezüglich der pädiatrischen Population stimmte der CHMP mit dem Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen überein, „3 Monate“ als untere Altersbegrenzung anzugeben, vertrat jedoch die Auffassung, dass die Option zur Behandlung von Kindern unter 3 Monaten – einschließlich Neugeborenen – aufrecht erhalten werden sollte. Obwohl die Datenlage bei Erwachsenen begrenzter ist als bei Kindern, vertrat der CHMP die Auffassung, dass Meropenem auch bei Erwachsenen eine adäquate Option für die Behandlung von akuten Meningitiden darstellt.

Der CHMP stimmte daher dem folgenden Wortlaut zu:

Akute bakterielle Meningitiden

Fieber bei neutropenischen Patienten

Das mit dem ursprünglichen Antrag auf Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgelegte klinische Programm beinhaltete 2 klinische Studien an etwa 470 Patienten, von denen etwa 230 mit Meropenem behandelt wurden.

Der CHMP stellte fest, dass die Indikation bei Neutropenie zurzeit in den meisten Mitgliedsstaaten genehmigt ist. Die Bedeutung der Anwendung von Meropenem zur empirischen Behandlung der febrilen Neutropenie wird durch die klinische Erfahrung bestätigt und auch in den therapeutischen Richtlinien anerkannt. Daher ist nach Auffassung des CHMP – unter Berücksichtigung der in dieser Situation beteiligten bakteriellen Erreger, der aktuellen mikrobiologischen Situation, der klinischen Praxis, der medizinischen Erfordernis für Peneme in bestimmten Situationen sowie in Anbetracht der Tatsache, dass Meropenem nur bei schweren bakteriellen Infektionen angewendet werden sollte, deren Erreger möglicherweise oder sicher resistent gegen andere Betalactame, aber sensibel gegen Meropenem sind – die Indikation *zur Behandlung febriler Neutropenie* annehmbar.

Es wurde festgestellt, dass bei Kindern die gleichen Gesichtspunkte gelten wie bei Erwachsenen. Bezüglich der pädiatrischen Population stimmte der CHMP mit dem Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen überein, „3 Monate“ als untere Altersbegrenzung anzugeben, vertrat jedoch die Auffassung, dass die Option zur Behandlung von Kindern unter 3 Monaten – einschließlich Neugeborenen – aufrecht erhalten werden sollte.

Der CHMP stimmte der folgenden harmonisierten Indikation zu:

Meropenem kann zur Behandlung neutropenischer Patienten mit Fieber eingesetzt werden, das vermutlich auf einer bakteriellen Infektion beruht.

Prinzipiell können durch Kombination von Antibiotika aus verschiedenen Klassen unerwartete Erreger abgedeckt, Antibiotika-resistente Erreger wie *P. aeruginosa* besser erfasst, Resistenzbildungen verhindert oder vermindert und somit bessere klinische und bakteriologische Ergebnisse erzielt

werden. Diese Vorgehensweise kann auch die Resistenzbildung durch horizontale Übertragung nicht adäquat behandelter Infektionen mit Antibiotika-resistenten Erregern vermindern helfen. Über die Einbeziehung von Meropenem in ein solches Kombinationsschema entscheidet der Arzt unter Berücksichtigung der individuellen Patientenmerkmale, der zu behandelnden Infektion sowie der lokal häufig vorkommenden Erreger und ihrer Resistenzprofile.

Das bekannte Sicherheitsprofil basiert primär auf klinischen Studien zur Monotherapie. Post-Marketing-Meldungen über Nebenwirkungen bei Patienten unter einer Zweifachkombination liegen nur wenige vor und können daher nicht extrapoliert werden.

Nach Ansicht des CHMP sind spezifische Aussagen zur Gestaltung von Kombinationstherapien in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels nicht zwingend erforderlich, da sich die klinische Praxis an offiziellen Leitlinien orientieren kann, die in Abschnitt 4.1 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels erwähnt werden.

Die offiziellen Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von Antibiotika sind zu beachten.

Abschnitt 4.2 – Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Zusammenfassend harmonisierte der CHMP für folgende Indikationen die Dosierung für Erwachsene und Jugendliche sowie Kinder mit einem Körpergewicht über 50 kg auf 500 mg oder 1 g (alle 8 Stunden zu verabreichen) und für Kinder ab 3 Monaten (und darunter) bis 11 Jahren oder 50 kg Körpergewicht auf 10 oder 20 mg/kg (alle 8 Stunden zu verabreichen):

- Pneumonien einschließlich ambulant erworbener Pneumonien und nosokomialer Pneumonien
- komplizierte Harnwegsinfektionen
- komplizierte intraabdominelle Infektionen
- intra- und postpartale Infektionen (nur bei Erwachsenen)
- komplizierte Infektionen der Haut und Hautgewebe

Nach Auffassung des CHMP sollten für die o. g. Indikationen bei der Bolusinjektion Dosierungen von 1 g i.v. bei Erwachsenen bzw. 20 mg/kg i. v. bei Kindern im Hinblick auf das Sicherheitsprofil des Arzneimittels nicht überschritten werden. Der CHMP einigte sich darauf, folgende Aussage in Abschnitt 4.2 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels zu ergänzen:

Es liegen nur begrenzte Daten zur Sicherheit der intravenösen Bolusinjektion von 2 g bzw. der entsprechenden pädiatrischen Dosierung von 40 mg/kg vor.

Für bronchopulmonale Infektionen bei zystischer Fibrose billigte der CHMP die vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgeschlagene Dosierung von 2 g/8 h bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern über 50 kg Körpergewicht bzw. 40 mg/kg/8 h bei Kindern ab 3 Monaten (und darunter) bis 11 Jahren oder 50 kg Körpergewicht, da höhere Dosen speziell bei der Behandlung von Infektionen mit *Acinetobacter* oder *P. aeruginosa* erforderlich sind. Niedrigere Dosen sind bei der Behandlung dieser Infektionen aufgrund des Risikos für subtherapeutische Spiegel zu vermeiden.

Für die Indikation „akute bakterielle Meningitis“ billigte der CHMP die vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgeschlagene Dosierung mit spezifischer Dosiserhöhung auf 2 g in 8-stündlichen Abständen für Erwachsene und Jugendliche sowie Kinder über 50 kg Körpergewicht. Für Kinder ab 3 Monaten (und darunter) bis 11 Jahren oder 50 kg Körpergewicht wurde einer Dosis von 40 mg/kg/8 h zugestimmt.

Für keine der Indikationen wurde eine Dosisanpassung bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion und bei älteren Patienten mit normaler Nierenfunktion oder Kreatinin-Clearance-Werten über 50 ml/min für erforderlich erachtet. Hinsichtlich der Dosierung bei älteren Patienten vertrat der CHMP die Auffassung, dass ein Alter über 65 Jahre nicht *per se* ein Problem für die Arzneimittelanwendung darstellt, sofern der klinische Zustand und die Nierenfunktion des Patienten nicht wesentlich eingeschränkt sind.

Bezüglich der Dosierung bei Erwachsenen mit eingeschränkter Nierenfunktion stellte der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen fest, dass die Steigerung des oberen Dosisgrenzwertes von 1 g auf 2 g bisher nicht in Studien untersucht wurde, aber in der klinischen Praxis weithin praktiziert wird.

Die Empfehlung des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen, das Arzneimittel über einen Zeitraum von 15 bis 30 Minuten zuzuführen, basiert auf den Dosierungsempfehlungen für die Wirksamkeitsstudien, die zur Stützung des Zulassungsantrags für Meropenem durchgeführt wurden.

Abschnitt 4.3 – Gegenanzeigen

Der CHMP stimmte der folgenden Angabe zu, die der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen in Abschnitt 4.3. der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels bezüglich der Überempfindlichkeit gegen andere Carbapenem-Antibiotika und schwerer Überempfindlichkeitsreaktionen (z.B. anaphylaktische Reaktion, schwere Hautreaktion) gegen andere Betalactam-Antibiotika (z.B. Penicilline oder Cephalosporine) ergänzt hatte:

*Überempfindlichkeit gegen andere Carbapenem-Antibiotika.
Schwere Überempfindlichkeitsreaktion (z.B. anaphylaktische Reaktion, schwere Hautreaktion)
gegen andere Betalactam-Antibiotika (z.B. Penicilline oder Cephalosporine).*

Abschnitt 4.4 – Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Der CHMP stellte fest, dass das Sicherheitsprofil von Meropenem gut bekannt ist und dass Überempfindlichkeitsreaktionen auch schwererer Ausprägung für die Klasse der Carbapeneme als typisch anzusehen sind. Unter Berücksichtigung dieser Tatsache wurde Abschnitt 4.4 überarbeitet und in den Abschnitten zur Überempfindlichkeit und zum Gastrointestinaltrakt mit Änderungen versehen.

Der CHMP schlug vor, die Hinweise zu Krampfanfällen und hepatischen Reaktionen beizubehalten, da diese Aussagen die verordnenden Ärzte darauf aufmerksam machen, dass Meropenem aufgrund dieser beiden Nebenwirkungen mit Bedacht anzuwenden ist.

Nach Auffassung des CHMP reichen die durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgelegten Daten nicht aus und sind nicht überzeugend genug, um die Streichung der Therapieüberwachung im Hinblick auf hepatotoxische Wirkungen zu erlauben.

Abschnitt 4.5 – Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Nach Ansicht des CHMP ergeben sich bei der gemeinsamen Anwendung von Probenecid und Meropenem vermutlich keine klinischen Konsequenzen, da der mögliche Anstieg des Spiegels begrenzt ist. Der CHMP stimmte jedoch der Auffassung zu, dass Valproinsäure während der Behandlung mit Meropenem gemieden werden sollte. Hinsichtlich der potenziellen Wechselwirkungen mit Antikoagulanzen hält der CHMP an seinem Standpunkt fest, dass die Wirkung oraler Antikoagulanzen verstärkt werden kann, wenn gleichzeitig Antibiotika angewendet werden.

Abschnitt 4.6 – Schwangerschaft und Stillzeit

Der CHMP stimmte dem aktualisierten, harmonisierten Wortlaut zu, der für die Abschnitte „Schwangerschaft“ und „Stillzeit“ in Abschnitt 4.6 vorgeschlagen wurde und mit der Leitlinie zur Bewertung des Risikos der Anwendung von Arzneimitteln in der Schwangerschaft und Stillzeit (*Guideline on risk assessment of medicinal products on human reproduction and lactation*, EMEA/CHMP/203927/2005, Juli 2008) in Einklang steht.

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

Hierzu liegen keine Daten vor, aber es ist nicht zu erwarten, dass Meronem die Fähigkeit beeinträchtigt, am Straßenverkehr teilzunehmen oder Maschinen zu bedienen.

Der CHMP stimmte der vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgeschlagenen Aussage zu.

Abschnitt 4.8 – Nebenwirkungen

Der CHMP stellte fest, dass in den vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgelegten Studien und Übersichtsarbeiten einige Fälle von Krampfanfällen unter Meropenem beschrieben wurden. Da diese Reaktion als relevant für die Klasse der Carbapeneme angesehen wird und eine entsprechende Formulierung in Abschnitt 4.4 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels anderer Carbapeneme enthalten ist, stimmte der CHMP der folgenden Aussage in Abschnitt 4.4 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Meronem zu:

Gelegentlich wurden unter der Behandlung mit Carbapenemen (einschließlich Meropenem) Krampfanfälle beobachtet (siehe Abschnitt 4.8).

Daher stimmte der CHMP zu, die beiden unerwünschten Arzneimittelreaktionen „Anstieg des Serumkreatininspiegels“ und „Anstieg des Serumharnstoffspiegels“ als „gelegentliche Nebenwirkungen“ in die harmonisierte Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Meronem aufzunehmen.

Abschnitt 4.9 – Überdosierung

Der CHMP stimmte der Auffassung zu, dass eine vorsätzliche Überdosierung von Meronem unwahrscheinlich ist. Allerdings könnte, insbesondere bei Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion, eine versehentliche Überdosierung vorkommen. Bei normaler Nierenfunktion wird Meronem dagegen rasch renal eliminiert. Gegebenenfalls lassen sich Meronem und sein Metabolit durch Hämodialyse auswaschen.

Abschnitt 5.1 – Pharmakodynamische Eigenschaften

Der CHMP stellte fest, dass die EU-Staaten selbst keine CLSI-Breakpoints zusätzlich zu den EUCAST-Breakpoints für erforderlich halten. Daher vertrat der CHMP einstimmig die Auffassung, dass die CLSI-Werte keine Rolle spielen, sofern EUCAST-Breakpoints zur Verfügung stehen. Infolgedessen wurden der CLSI-Abschnitt gelöscht und in die EU-weit harmonisierte Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels nur die EUCAST-Angaben aufgenommen.

Die tabellarische Darstellung des antibakteriellen Spektrums wurde ebenfalls überarbeitet.

Schließlich wurden auch noch die „Arten, bei denen erworbene Resistenz ein Problem darstellen kann“ und die „Primär resistenten Keime“ überarbeitet.

Abschnitt 5.2 – Pharmakokinetische Eigenschaften

Der Vorschlag des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen für diesen Abschnitt wurde vom CHMP zur Kenntnis genommen und gutgeheißen. Insbesondere der speziell auf Neugeborene zugeschnittene Unterabschnitt wurde positiv aufgenommen. Der CHMP nahm einen harmonisierten Text für diesen Abschnitt an.

Abschnitt 5.3 – Präklinische Daten zur Sicherheit

Nach Auffassung des CHMP ist die Akuttoxizität von Meropenem relativ gering, wenn auch an Mäusen bei 2200 mg/kg, an Hunden bei 2000 mg/kg und an Affen bei 500 mg/kg Wirkungen auf die Niere beobachtet wurden. Der CHMP stimmte den Änderungen dieses Abschnitts der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels zu, in dem jetzt die Wirkungen auf die Niere bei Mäusen, Hunden und Affen aufgeführt werden.

Abschnitt 5.3 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels wurde außerdem dahingehend geändert, dass die Wirkungen auf das ZNS bei Nagetieren erwähnt werden.

Abschnitt 6.1 – Liste der sonstigen Bestandteile

Aufgrund der eingereichten Daten zur Qualität schloss sich der CHMP der Auffassung an, dass wasserfreies Natriumcarbonat der einzige inaktive Bestandteil des Produktes ist. Es wird zugefügt, um die Auflösung der Wirkstoffmasse zu erleichtern, indem der pH-Wert der Lösung über den pK_a-Wert der Carboxylgruppe von Meropenem angehoben wird.

Abschnitt 6.2 – Inkompatibilitäten

Aufgrund der eingereichten Daten zur Qualität schloss sich der CHMP der Auffassung an, dass dieses Arzneimittel nicht mit anderen außer den in Abschnitt 6.6 genannten Arzneimitteln gemischt werden darf.

Abschnitt 6.3 – Dauer der Haltbarkeit

Die Angaben im Modul „Qualität“ zur Stabilität des Arzneimittels wurden um die neuesten kommerziellen Daten ergänzt, die eine Haltbarkeitsdauer von 4 Jahren bei einer Lagerungstemperatur von bis zu 30°C unterstützen. Der CHMP stimmte der Auffassung zu, dass die rekonstituierten Lösungen „sofort zu verbrauchen“ sind, da insbesondere die 5 %ige Glucoselösung sehr schnell zerfällt. Dementsprechend wird in Abschnitt 6.3 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels angegeben, dass rekonstituierte Lösungen innerhalb einer Stunde zu verbrauchen sind (dieser Zeitraum umfasst die Zubereitung der rekonstituierten Lösung sowie die Dauer der intravenösen Injektion oder Infusion der rekonstituierten Lösung).

Abschnitt 6.4 – Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Anhand der eingereichten Daten zur Qualität gelangte der CHMP zu der Auffassung, dass das Arzneimittel nicht bei Temperaturen über 30°C gelagert werden darf und dass die rekonstituierte Lösung nicht eingefroren werden darf.

Abschnitt 6.5 – Art und Inhalt des Behältnisses

Aufgrund der eingereichten Daten zur Qualität überarbeitete der CHMP den Text in diesem Abschnitt und ergänzte die Aussagen, dass das Arzneimittel in Packungsgrößen von 1 oder 10 Durchstechflaschen erhältlich ist und dass möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht werden.

Abschnitt 6.6 – Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Anhand der eingereichten Daten zur Qualität gelangte der CHMP zu der Auffassung, dass Meropenem für die intravenöse Bolusinjektion mit sterilem Wasser für Injektionszwecke zu rekonstituieren ist und für intravenöse Infusionen direkt in der Durchstechflasche mit Natriumchlorid 0,9 % oder Glucose 5 % rekonstituiert werden kann.

BEGRÜNDUNG FÜR DIE ÄNDERUNG DER ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS, DER ETIKETTIERUNG UND DER PACKUNGSBEILAGE

In Erwägung nachstehender Gründe:

– Gegenstand des Befassungsverfahrens war die Harmonisierung der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, der Etikettierung und der Packungsbeilage.

– Die vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgeschlagene Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Etikettierung und Packungsbeilage wurden auf der Grundlage der eingereichten Unterlagen und der wissenschaftlichen Diskussion innerhalb des Ausschusses bewertet –

empfiehlt der CHMP die Änderung der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen von Meronem und zugehörigen Namen (siehe Annex I). Die entsprechende Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Etikettierung und Packungsbeilage sind in Anhang III enthalten. Die Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen sind in Anhang IV aufgeführt.

ANHANG III

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS, ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

Hinweis: Diese Version der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Etikettierung und Packungsbeilage ist zum Zeitpunkt der Kommissionsentscheidung gültig.

Nach der Kommissionsentscheidung werden die nationalen Zulassungsbehörden in Abstimmung mit dem Referenz-Mitgliedstaat die Produktinformation bei Bedarf aktualisieren. Daher repräsentiert diese Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Etikettierung und Packungsbeilage nicht unbedingt den derzeit gültigen Text.

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Meropenem und zugehörige Namen (siehe Annex I) 500 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung oder Infusionslösung

Meropenem und zugehörige Namen (siehe Annex I) 1 g Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung oder Infusionslösung

[siehe Annex I - ist national auszufüllen]

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Meropenem und zugehörige Namen (siehe Annex I) 500 mg

Jede Durchstechflasche enthält Meropenem 3 H₂O entsprechend 500 mg Meropenem.

Meropenem und zugehörige Namen (siehe Annex I) 1 g

Jede Durchstechflasche enthält Meropenem 3 H₂O entsprechend 1000 mg Meropenem.

Sonstiger Bestandteil:

Jede 500-mg-Durchstechflasche enthält 104 mg Natriumcarbonat entsprechend etwa 2,0 mmol Natrium (ungefähr 45 mg).

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

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung bzw. Infusionslösung

Weißes bis hellgelbes Pulver

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

- Pneumonien, einschließlich ambulante erworbener sowie nosokomialer Pneumonien,
- Broncho-pulmonale Infektionen bei zystischer Fibrose,
- komplizierte Infektionen der Nieren und ableitenden Harnwege,
- komplizierte intraabdominelle Infektionen,
- Intra- und postpartale Infektionen,
- komplizierte Haut- und Weichteilinfektionen,
- akute bakterielle Meningitis.

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

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

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die unten aufgeführten Tabellen enthalten allgemeine Empfehlungen zur Dosierung.

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

Eine Dosierung von bis zu 2 g dreimal täglich bei Erwachsenen und Jugendlichen sowie eine Dosierung von bis zu 40 mg/kg dreimal täglich bei Kindern kann vor allem bei der Behandlung bestimmter Infektionen angebracht sein, wie z. B. nosokomialen Infektionen durch *Pseudomonas aeruginosa* oder *Acinetobacter* spp..

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
Pneumonien, einschließlich ambulanter oder nosokomialer Pneumonien	500 mg oder 1 g
Broncho-pulmonale Infektionen bei zystischer Fibrose	2 g
Komplizierte Infektionen der Nieren und ableitenden Harnwege	500 mg oder 1 g
Komplizierte intraabdominelle Infektionen	500 mg oder 1 g
Intra- und postpartale Infektionen	500 mg oder 1 g
Komplizierte Haut- und Weichteilinfektionen	500 mg oder 1 g
Akute bakterielle Meningitis	2 g
Behandlung von Fieberepisoden bei neutropenischen Patienten	1 g

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

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

Eingeschränkte Nierenfunktion

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

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

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

Es gibt keine gesicherten Dosisempfehlungen für Patienten mit Peritonealdialyse.

Eingeschränkte Leberfunktion

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

Dosierung bei älteren Patienten

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

Pädiatrische Patientengruppen

Kinder unter 3 Monaten

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

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

Die empfohlenen Dosierungen sind in der folgenden Tabelle zusammengestellt:

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

Kinder mit einem Körpergewicht über 50 kg

Es sollte die Erwachsenenendosis angewendet werden.

Für Kinder mit einer Nierenfunktionsstörung liegen keine Erfahrungen vor.

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

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der sonstigen Bestandteile.

Überempfindlichkeit gegenüber einem anderen Carbapenem-Antibiotikum.

Schwere Überempfindlichkeit (z. B. anaphylaktische Reaktion, schwere Hautreaktion) gegenüber anderen Betalaktam-Antibiotika (z. B. Penicillin oder Cephalosporinen).

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.

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 Carbapenem, Penicillin oder anderen Betalaktam-Antibiotika in der Anamnese, können auch auf Meropenem überempfindlich reagieren. Vor Beginn einer Behandlung mit Meropenem sollten frühere Überempfindlichkeitsreaktionen gegen Betalaktam-Antibiotika sorgfältig erfragt werden.

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

Es wurde, wie bei fast allen Antibiotika, auch bei Meronem 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.

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

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).

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

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

Meronem enthält Natrium.

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

Meronem 1000 mg: Dieses Arzneimittel enthält etwa 4 mmol Natrium je 1 Gramm, was bei Patienten unter natriumkontrollierter Diät berücksichtigt werden sollte.

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 und Meropenem als nicht kontrollierbar angesehen und sollte daher vermieden werden (siehe Abschnitt 4.4).

Orale Antikoagulanzen

Die gleichzeitige Verabreichung von Antibiotika mit Warfarin kann die gerinnungshemmende Wirkung verstärken. Es gibt viele Berichte über eine Verstärkung des gerinnungshemmenden Effekts oral verabreichter Antikoagulanzen einschließlich Warfarin bei Patienten, die gleichzeitig Antibiotika erhalten haben. Das Risiko kann mit der zugrunde liegenden Infektion, dem Alter und der generellen Verfassung des Patienten variieren. Der Einfluss des Antibiotikums auf den Anstieg der INR (*international normalised ratio*) ist daher schwierig zu bestimmen. Die INR sollte während und kurz nach der gleichzeitigen Verabreichung von Antibiotika mit oralen Antikoagulanzen überprüft werden.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

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

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Meropenem in die menschliche Muttermilch übertritt. In der tierischen Muttermilch wurde Meropenem in sehr niedrigen Konzentrationen nachgewiesen. Unter Berücksichtigung des Nutzens der Behandlung für die Frau muss entschieden werden, ob abgestillt oder ob von der Behandlung mit Meropenem Abstand genommen werden soll.

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.

4.8 Nebenwirkungen

In einer Auswertung von 4872 Patienten, die 5026 Behandlungen mit Meropenem erhielten, waren die am häufigsten durch Meropenem ausgelösten Nebenwirkungen Diarrhö (2,3 %), Ausschlag (1,4 %), Übelkeit/Erbrechen (1,4 %) und Entzündungen an der Injektionsstelle (1,1 %). Die am häufigsten durch Meropenem ausgelösten Änderungen von Laborparametern waren Thrombozytose (1,6 %) und ein Anstieg der Leberenzyme (1,5 – 4,3 %).

Die in der Tabelle aufgeführten Nebenwirkungen mit der Häufigkeitskategorie „nicht bekannt“ wurden bei den 2.367 Patienten, die an klinischen Studien vor der Zulassung mit intravenöser und intramuskulärer Gabe von Meropenem teilnahmen, nicht beobachtet. Sie wurden jedoch nach Markteinführung berichtet.

In der nachstehenden Tabelle sind alle Nebenwirkungen nach Systemorganklassen und Häufigkeit geordnet aufgeführt: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitskategorie werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 1

Systemorganklasse	Häufigkeit	Ereignis
Infektionen und parasitäre Erkrankungen Blutbildendes und lymphatisches System	Gelegentlich	orale und vaginale Candidosen
	Häufig	Thrombozythämie
	Gelegentlich	Eosinophilie, Thrombozytopenie, Leukopenie, Neutropenie
	Unbekannt	Agranulozytose, hämolytische Anämie
Störungen des Immunsystems	Unbekannt	Angioödem, Anaphylaxie (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4)
Störungen des Nervensystems	Häufig	Kopfschmerzen
	Gelegentlich	Parästhesien
	Selten	Krampfanfälle (siehe Abschnitt 4.4)
Gastrointestinale Störungen	Häufig	Durchfall, Erbrechen, Übelkeit, Bauchschmerzen
	Unbekannt	Antibiotika-assoziierte Kolitis (siehe Abschnitt 4.4)
Störungen der Leber und der Galle	Häufig	Anstieg der Serumkonzentration der Transaminasen, Anstieg der alkalischen Phosphatase, Anstieg der Laktatdehydrogenase
	Gelegentlich	Anstieg des Bilirubinswertes
	Häufig	Ausschlag, Juckreiz
Störungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Gelegentlich	Urtikaria
	Unbekannt	toxische epidermale Nekrolyse, Stevens-Johnson-Syndrom, Erythema multiforme
	Häufig	Entzündung, Schmerzen
Allgemeine Störungen und Störungen am Anwendungsort	Häufig	Entzündung, Schmerzen
	Gelegentlich	Thrombophlebitis
	Nicht bekannt	Schmerzen an der Injektionsstelle

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 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 Meronem und dessen Metaboliten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus

Meropenem wirkt bakterizid, in dem es durch Bindung an Penicillin-bindende Proteine (PBPs) die Zellwandsynthese bei grampositiven und gramnegativen Bakterien hemmt.

Beziehung zwischen Pharmakokinetik und Pharmakodynamik (PK/PD-Verhältnis)

Ähnlich wie bei anderen Betalaktam-Antibiotika wurde nachgewiesen, dass der Zeitraum, in dem die Plasmakonzentration von Meropenem die MHK ($T > \text{MHK}$) überschreitet, am besten mit der Wirksamkeit korreliert. In präklinischen Modellen zeigte Meropenem bei Plasmakonzentrationen von etwa 40 % des Dosierungsintervalls über der MHK des infizierenden Organismus Aktivität. Dieses Ergebnis wurde klinisch nicht belegt.

Resistenzmechanismus

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

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

Es gibt keine durch den gleichen Angriffspunkt bedingte Kreuzresistenz zwischen Meropenem und Chinolonen, Aminoglykosiden, Makroliden und Tetracyclinen. Bakterien können jedoch gegen mehr als eine Klasse von Antibiotika resistent sein, wenn die Resistenz durch Undurchlässigkeit der Zellmembran oder Effluxpumpen zustande kommt.

Grenzwertkonzentrationen

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

Klinische MHK-Grenzwert für Meropenem gemäß EUCAST (06.05.2009, v. 3.1)

Erreger	empfindlich (S) (mg/l)	resistent (R) (mg/l)
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 2	> 8
<i>Pseudomonas</i>	≤ 2	> 8
<i>Acinetobacter</i>	≤ 2	> 8
<i>Streptococcus</i> -Gruppen A, B, C, G	≤ 2	> 2
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹	≤ 2	> 2
Andere Streptokokken	2	2
<i>Enterococcus</i>	--	--
<i>Staphylococcus</i> ²	Fußnote 3	Fußnote 3
<i>Haemophilus influenzae</i> ¹ und <i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 2	> 2
<i>Neisseria meningitidis</i> ^{2,4}	≤ 0.25	> 0.25
grampositive Anaerobier	≤ 2	> 8
gramnegative Anaerobier	≤ 2	> 8

speziesunabhängige Grenzwertkonzentrationen⁵ ≤ 2 > 8

- ¹ Grenzwerte von Meropenem für *Streptococcus pneumoniae* und *Haemophilus influenzae* betragen bei Meningitis 0,25 mg/l
 - ² Stämme mit MHK-Werten über der S/I-Grenzwertkonzentration 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. Solange es für bestätigte Isolate mit einer MHK über der derzeitigen Resistenz-Grenzwertkonzentration (in Kursiv-Schrift) keinen Beweis für ein klinisches Ansprechen gibt, sollten sie als resistent bezeichnet werden.
 - ³ Die Methicillin-Empfindlichkeit von *Staphylokokken* lässt Rückschlüsse auf eine Meropenem-Empfindlichkeit zu.
 - ⁴ Die Grenzwerte für *Neisseria meningitidis* beziehen sich nur auf Meningitis.
 - ⁵ Speziesunabhängige Grenzwerte wurden hauptsächlich über PK/PD-Daten definiert. Sie sind unabhängig von der Verteilung von MHK-Werten bei einzelnen Spezies. Sie werden für Spezies verwendet, die nicht in der Tabelle oder den Fußnoten erwähnt werden.
- = Empfindlichkeitsprüfungen werden nicht empfohlen, da sich die Spezies für eine Behandlung mit diesem Arzneimittel kaum anbietet.

Die Prävalenz erworbener Resistenzen kann bei einzelnen Spezies örtlich und im Verlauf der Zeit variieren. Deshalb sind – insbesondere für die adäquate Behandlung schwerer Infektionen – lokale Informationen über die Resistenzsituation erforderlich. Wenn die lokale Prävalenz von Resistenzen den Nutzen der Substanz bei zumindest einigen Infektionsarten infrage stellt, sollte, wenn nötig, Expertenrat eingeholt werden.

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

Im Allgemeinen empfindliche Erreger

Grampositive Aerobier

Enterococcus faecalis[§]

Staphylococcus aureus (nur Methicillin-empfindliche Stämme)[£]

Staphylococcus spp. (nur Methicillin-empfindliche Stämme), einschließlich *Staphylococcus epidermidis*

Streptococcus agalactiae (Gruppe B)

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

Streptococcus pneumoniae

Streptococcus pyogenes (Gruppe A)

Gramnegative Aerobier

Citrobacter freundii

Citrobacter koseri

Enterobacter aerogenes

Enterobacter cloacae

Escherichia coli

Haemophilus influenzae

Klebsiella oxytoca

Klebsiella pneumoniae

Morganella morganii

Neisseria meningitidis

Proteus mirabilis

Proteus vulgaris

Serratia marcescens

Grampositive Anaerobier

Clostridium perfringens

Peptoniphilus asaccharolyticus

Peptostreptococcus-Spezies (einschließlich *P. micros*, *P. anaerobius*, *P. magnus*)

Gramnegative Anaerobier

Bacteroides caccae

Bacteroides fragilis-Gruppe

Prevotella bivia

Prevotella disiens

Keime, bei denen eine erworbene Resistenz problematisch sein könnte

Grampositive Aerobier

Enterococcus faecium[‡]

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 *Staphylococci* sind resistent gegenüber Meropenem.

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

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 $\mu\text{g/ml}$; die entsprechenden AUC-Werte betragen 39,3; 62,3 sowie 153 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. Nach einer intravenös über 5 Minuten verabreichten Dosierung von 500 mg bzw. 1000 mg wurden C_{\max} -Werte von etwa 52 $\mu\text{g/ml}$ bzw. 112 $\mu\text{g/ml}$ erreicht. Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion führte die Gabe wiederholter Dosen im Abstand von 8 Stunden zu keiner Akkumulation von Meropenem.

Eine Studie mit 12 an einer intraabdominellen Infektion erkrankten Patienten, die nach einer Operation alle 8 Stunden 1000 mg Meropenem erhielten, zeigte vergleichbare C_{\max} und Halbwertszeiten wie bei gesunden Probanden, aber ein größeres Verteilungsvolumen von 27 l.

Verteilung

Die durchschnittliche Plasmaproteinbindung von Meropenem beträgt etwa 2 % und ist unabhängig von der Konzentration. Nach einer schnellen Gabe (5 Minuten oder kürzer) verläuft die Pharmakokinetik biexponentiell; nach einer 30-minütigen Infusion ist dies jedoch weniger deutlich. Es wurde nachgewiesen, dass Meropenem gut in verschiedene Körperflüssigkeiten und Gewebe eindringt: zum Beispiel in Lunge, Bronchialsekret, Galle, Liquor cerebrospinalis, gynäkologische Gewebe, Haut, Faszie, Muskeln und peritoneale Exsudate.

Metabolismus

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

Elimination

Meropenem wird hauptsächlich in unveränderter Form über die Nieren ausgeschieden; ungefähr 70 % (50-75 %) einer Dosis werden innerhalb von 12 Stunden als unveränderte Substanz ausgeschieden. Weitere 28 % werden als mikrobiologisch inaktiver Metabolit wiedergefunden. Nur etwa 2 % der Dosis werden über die Faeces eliminiert. Die gemessene renale *Clearance* und die Wirkung von Probenecid zeigen, dass Meropenem sowohl der Filtration als auch der tubulären Sekretion unterliegt. Die Kinetik von Meropenem verläuft bis zu einer Dosierung von 1 g linear.

Niereninsuffizienz

Bei renaler Insuffizienz ergaben sich höhere AUC-Werte und eine längere Halbwertszeit von Meropenem. Die AUC erhöhte sich im Vergleich zu gesunden Probanden ($CrCL < 80$ ml/min) 2,4fach bei Patienten mit mäßigen Funktionsstörungen ($CrCL$ 33-74 ml/min), 5fach bei schweren Funktionsstörungen ($CrCL$ 4-23 ml/min) und 10fach bei dialysepflichtigen Patienten ($CrCL < 2$ ml/min). Die AUC des mikrobiologisch inaktiven Metaboliten mit offenem Beta-Laktamring war bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen ebenfalls beträchtlich erhöht. Eine Dosierungsanpassung ist bei Patienten mit mäßigen und schweren Störungen der Nierenfunktion zu empfehlen (siehe Abschnitt 4.2).

Meropenem wird durch Hämodialyse eliminiert, wobei die *Clearance* während der Dialyse etwa 4-mal höher ist als bei Patienten mit Anurie.

Leberinsuffizienz

Eine Studie mit Patienten, die an einer alkoholinduzierten Zirrhose litten, zeigte nach wiederholter Gabe keinen Einfluss der Lebererkrankung auf die Pharmakokinetik von Meropenem.

Erwachsene Patienten

Pharmakokinetische Studien mit Patienten haben keine signifikanten Unterschiede zur Pharmakokinetik bei gesunden Probanden mit vergleichbarer Nierenfunktion gezeigt. Ein Populationsmodell mit Daten von 79 Patienten mit einer intraabdominellen Infektion oder Lungenentzündung zeigte eine Abhängigkeit des zentralen Verteilungsvolumens vom Körpergewicht und der *Clearance* von der Kreatinin-*Clearance* und vom Alter.

Kinder

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 Meronem 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.

Die intravenöse LD₅₀ von Meropenem bei Nagetieren beträgt mehr als 2000 mg/kg.

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

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

Bei einer orientierenden Studie an Affen kam es bei Dosierungen von 500 mg/kg zu einer höheren Inzidenz von Aborten.

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

Meropenem 500 mg: Natriumcarbonat

Meropenem 1000 mg: Natriumcarbonat

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre

Nach Herstellung der gebrauchsfertigen Lösung:

Die gebrauchsfertigen Lösungen zur intravenösen Injektion oder Infusion sollten sofort verwendet werden. Die Zeit zwischen dem Beginn der Herstellung der gebrauchsfertigen Lösung und dem Ende der intravenösen Injektion oder Infusion sollte eine Stunde nicht überschreiten.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

Die gebrauchsfertige Lösung nicht einfrieren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Meropenem 500 mg

674 mg Pulver in einer 20-ml-Durchstechflasche aus Typ I Glas mit Stopfen (grauer Gummistopfen mit einer Aluminiumkappe)

Meropenem 1000 mg

1348 mg Pulver in einer 30-ml-Durchstechflasche aus Typ-I-Glas mit Stopfen (grauer Gummistopfen mit einer Aluminiumkappe)

Die Arzneimittel werden in Packungen mit 1 oder 10 Durchstechflaschen angeboten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Injektion

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

Infusion

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

Jede Durchstechflasche ist zum einmaligen Gebrauch bestimmt.

Bei der Zubereitung der Lösung und bei der Anwendung sollten die gebräuchlichen aseptischen Techniken beachtet werden.

Die Lösung sollte vor Gebrauch geschüttelt werden.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

[siehe Annex I - ist national auszufüllen]

{Name und Anschrift}
<{Tel.-Nr.:}>
<{Fax-Nr.:}>
<{e-mail:}>

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

[ist national auszufüllen]

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

[ist national auszufüllen]

10. STAND DER INFORMATION

[ist national auszufüllen]

ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

FALTSCHACHTEL

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Meropenem und zugehörige Namen (siehe Annex I) 500 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung oder Infusionslösung

Meropenem und zugehörige Namen (siehe Annex I) 1 g Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung oder Infusionslösung

[siehe Annex I - ist national auszufüllen]

Meropenem

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Durchstechflasche enthält Meropenem 3 H₂O entsprechend 500 mg Meropenem.

Jede Durchstechflasche enthält Meropenem 3 H₂O entsprechend 1000 mg Meropenem.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Natriumcarbonat

Siehe Packungsbeilage

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung bzw. Infusionslösung

1 Durchstechflasche

10 Durchstechflaschen

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zur intravenösen Anwendung.

Nur zur einmaligen Anwendung.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Nicht über 30 °C lagern.

Nach Herstellung der gebrauchsfertigen Lösung:

Die gebrauchsfertigen Lösungen zur intravenösen Injektion oder Infusion sollten sofort verwendet werden. Die Zeit zwischen dem Beginn der Herstellung der gebrauchsfertigen Lösung und dem Ende der intravenösen Injektion oder Infusion sollte eine Stunde nicht überschreiten.

Die gebrauchsfertige Lösung nicht einfrieren.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

[siehe Annex I - ist national auszufüllen]

{Name und Anschrift}

<{Tel.-Nr.:}>

<{Fax-Nr.:}>

<{e-mail:}>

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

[ist national auszufüllen]

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

[Der Begründung für das Nicht Aufnehmen der Braille Schrift wird zugestimmt]

ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS

ETIKETT (DURCHSTECHFLASCHE)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Meropenem und zugehörige Namen (siehe Annex I) 500 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung oder Infusionslösung

Meropenem und zugehörige Namen (siehe Annex I) 1 g Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung oder Infusionslösung

[siehe Annex I - ist national auszufüllen]

Meropenem

2. WIRKSTOFF(E)

Meropenem 3 H₂O entsprechend 500 mg Meropenem.

Meropenem 3 H₂O entsprechend 1000 mg Meropenem.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Natriumcarbonat

Siehe Packungsbeilage

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung bzw. Infusionslösung

1 Durchstechflasche

10 Durchstechflaschen

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur intravenösen Anwendung.

Nur zur einmaligen Anwendung.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verw. bis

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Nicht über 30 °C lagern

Gebrauchsfertige Lösung: Innerhalb 1 Stunde verwenden. Nicht einfrieren.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

[siehe Annex I - ist national auszufüllen]

{Name und Anschrift}

<{Tel.-Nr.:}>

<{Fax-Nr.:}>

<{e-mail:}>

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

[ist national auszufüllen]

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

PACKUNGSBEILAGE

GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATION FÜR DEN ANWENDER

Meronem und zugehörige Namen (siehe Annex I) 500 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung oder Infusionslösung
Meronem und zugehörige Namen (siehe Annex I) 1 g Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung oder Infusionslösung

[siehe Annex I - ist national auszufüllen]

Meropenem

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker.

Diese Packungsbeilage beinhaltet:

1. Was ist Meronem und wofür wird es angewendet?
2. Was müssen Sie vor der Anwendung von Meronem beachten?
3. Wie ist Meronem anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Meronem aufzubewahren?
6. Weitere Informationen

1. WAS IST MERONEM UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET?

Meronem gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die Carbapenem-Antibiotika genannt werden. Es wirkt, indem es Bakterien abtötet, die schwere Infektionen verursachen können.

- Lungenentzündung (Pneumonie),
- Infektion der Lunge und der Bronchien bei Patienten mit zystischer Fibrose,
- Komplizierte Infektionen der Nieren und ableitenden Harnwege,
- Komplizierte Infektionen im Bauch,
- Infektionen, die man während oder nach der Geburt bekommen kann,
- Komplizierte Infektionen der Haut und der Weichteile,
- Akute bakterielle Infektion des Gehirns (Meningitis).

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

2. WAS MÜSSEN SIE VOR DER ANWENDUNG VON MERONEM BEACHTEN?

Meronem darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch (überempfindlich) gegenüber Meropenem oder einem der sonstigen Bestandteile (aufgeführt in Abschnitt 6 „Weitere Informationen“) sind.
- wenn Sie allergisch (überempfindlich) gegenüber anderen Antibiotika wie Penicillinen, Cephalosporinen oder Carbapenemen sind. Sie sind dann möglicherweise auch allergisch gegenüber Meropenem.

Besondere Vorsicht bei der Anwendung von Meronem ist erforderlich

Halten Sie vor der Anwendung von Meronem Rücksprache mit Ihrem Arzt:

- wenn Sie gesundheitliche Probleme, wie Leber- oder Nierenbeschwerden, haben.
- wenn Sie nach der Einnahme anderer Antibiotika schweren Durchfall (Diarrhö) hatten.

Unter Behandlung mit Meropenem kann bei Ihnen ein Test (Coombs-Test) positiv werden, der das Vorhandensein von Antikörpern nachweist, die rote Blutkörperchen zerstören können. Ihr Arzt wird dies mit Ihnen besprechen.

Wenn Sie sich nicht sicher sind, ob einer der oben genannten Punkte auf Sie zutrifft, sprechen Sie vor der Anwendung von Meronem mit Ihrem Arzt.

Bei Anwendung von Meronem mit anderen Arzneimitteln

Bitte informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden bzw. vor kurzem eingenommen/angewendet haben. Dies gilt auch für Arzneimittel, die nicht verschreibungspflichtig sind und für pflanzliche Arzneimittel.

Dies ist notwendig, da Meronem die Wirkung einiger Arzneimittel beeinflussen kann und manche Arzneimittel einen Einfluss auf die Wirkung von Meronem haben können.

Sagen Sie Ihrem Arzt vor allem, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel einnehmen:

- Probenecid (zur Behandlung von Gicht)
- Natriumvalproat (zur Behandlung von Epilepsie). Meronem sollte dann nicht angewendet werden, da es die Wirkung von Natriumvalproat herabsetzt.

Schwangerschaft und Stillzeit

Es ist wichtig, dass Sie Ihrem Arzt mitteilen, wenn Sie schwanger sind oder wenn Sie planen schwanger zu werden. Es ist besser während der Schwangerschaft auf die Anwendung von Meronem zu verzichten.

Ihr Arzt wird über die Anwendung von Meronem bei Ihnen entscheiden.

Es ist wichtig, dass Sie Ihrem Arzt vor der Anwendung von Meronem mitteilen, wenn Sie stillen oder wenn Sie vorhaben zu stillen. Geringe Mengen dieses Arzneimittels können in die Muttermilch übertreten und eine Wirkung auf das Baby haben. Ihre Arzt wird daher darüber entscheiden, ob Sie Meronem während der Stillzeit anwenden sollten.

Fragen Sie vor der Einnahme von allen Arzneimitteln Ihren Arzt um Rat.

Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

Wichtige Informationen über bestimmte sonstige Bestandteile von Meronem

Meronem enthält Natrium.

Meronem 500 mg: Dieses Arzneimittel enthält etwa 2 mmol Natrium pro 500 mg-Dosis. Wenn Sie eine kochsalzarme Diät einhalten müssen, sollten Sie dies berücksichtigen.

Meronem 1000 mg: Dieses Arzneimittel enthält etwa 4 mmol pro 1 g-Dosis. Wenn Sie eine kochsalzarme Diät einhalten müssen, sollten Sie dies berücksichtigen.

Wenn Sie die Aufnahme von Natrium kontrollieren müssen, informieren Sie bitte Ihren Arzt.

3. WIE IST MERONEM ANZUWENDEN?

Erwachsene

- Die Dosierung ist abhängig von der Art Ihrer Infektion, dem betroffenen Körperteil und dem Schweregrad der Erkrankung. Ihr Arzt wird die für Sie notwendige Dosierung festlegen.
- Die Dosierung für Erwachsene beträgt üblicherweise zwischen 500 mg (Milligramm) und 2 g (Gramm). Sie erhalten diese Dosis üblicherweise alle 8 Stunden. Möglicherweise erhalten Sie diese Dosis nicht so häufig, wenn Ihre Nieren nicht gut arbeiten.

Kinder und Jugendliche

Die Dosierung für Kinder über 3 Monate und bis zu einem Alter von 12 Jahren wird anhand des Alters und Gewichtes des Kindes ermittelt. Üblicherweise beträgt die Dosis zwischen 10 mg und 40 mg Meronem für jedes Kilogramm (kg), das das Kind wiegt. Eine Dosis wird üblicherweise alle 8 Stunden gegeben. Kinder, die über 50 kg wiegen, erhalten die Erwachsenenendosierung.

- Meronem wird Ihnen als Injektion oder Infusion in eine große Vene gegeben.
- Normalerweise gibt Ihnen Ihr Arzt oder eine Krankenschwester Meronem.
- Manche Patienten, Eltern und Pfleger werden jedoch geschult, um Meronem zu Hause anzuwenden. Entsprechende Anwendungshinweise sind in dieser Packungsbeilage enthalten (im Abschnitt „Anwendungshinweise, um Meronem zu Hause, sich selbst oder jemand anderem zu geben“). Wenden Sie Meronem immer genau so an, wie es Ihnen Ihr Arzt erklärt hat. Fragen Sie Ihren Arzt, wenn Sie sich nicht sicher sind.
- Ihre Injektion sollte nicht mit anderen Lösungen gemischt oder Lösungen hinzugegeben werden, die ein anderes Arzneimittel enthalten.
- Die Injektion kann etwa 5 Minuten dauern oder zwischen 15 und 30 Minuten. Ihr Arzt wird Ihnen mitteilen, wie Meronem angewendet wird.
- Im Allgemeinen sollten Sie ihre Injektionen jeden Tag zu den selben Zeiten erhalten.

Wenn Sie eine größere Menge von Meronem angewendet haben, als Sie sollten

Wenn Sie versehentlich mehr Meronem anwenden, als Ihnen verschrieben wurde, wenden Sie sich unverzüglich an Ihren Arzt oder das nächstgelegene Krankenhaus.

Wenn Sie die Anwendung von Meronem ausgelassen haben

Wenn Sie eine Injektion ausgelassen haben, sollten Sie diese so schnell wie möglich nachholen. Sollte es jedoch annähernd Zeit für Ihre nächste Injektion sein, lassen Sie die vergessene Dosis aus. Wenden Sie nicht die doppelte Dosis (zwei Injektionen zur selben Zeit) an, um die vergessene Dosis nachzuholen.

Wenn Sie die Anwendung von Meronem abbrechen

Beenden Sie die Anwendung von Meronem nicht, bevor es Ihnen Ihr Arzt erlaubt.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?

Wie alle Arzneimittel kann Meronem Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Die Häufigkeit der unten aufgeführten möglichen Nebenwirkungen ist nach folgenden Grundsätzen festgelegt:

sehr häufig (betrifft mehr als 1 von 10 Anwendern)

häufig (betrifft 1 bis 10 Anwender von 100)

gelegentlich (betrifft 1 bis 10 Anwendern von 1000)

selten (betrifft 1 bis 10 Anwendern von 10 000)

sehr selten (betrifft weniger als 1 von 10 000 Anwendern)

nicht bekannt (die Häufigkeit kann auf Grundlage der vorliegenden Daten nicht abgeschätzt werden; sie ist jedoch selten oder sehr selten).

Schwere allergische Reaktionen

Wenn Sie eine schwere allergische Reaktion haben, **brechen Sie die Anwendung von Meronem sofort ab und wenden Sie sich an einen Arzt**. Sie benötigen möglicherweise dringend eine ärztliche Behandlung. Als Anzeichen können unter anderem plötzlich folgende Beschwerden auftreten:

- Schwere Hautausschlag, Jucken oder Schwellungen der Haut
- Schwellung von Gesicht, Lippen, Zunge oder anderer Körperteile
- Kurzatmigkeit, pfeifende oder erschwerte Atmung

Schädigung der roten Blutkörperchen (Häufigkeit nicht bekannt)

Anzeichen können unter anderem sein:

- Unerwartete Atemnot
- Roter oder brauner Urin

Wenn Sie eines der oben aufgeführten Anzeichen bemerken, **wenden Sie sich sofort an einen Arzt**.

Andere mögliche Nebenwirkungen:

Häufig

- Bauchschmerzen
- Übelkeit
- Erbrechen
- Durchfall
- Kopfschmerzen
- Hautausschlag, juckende Haut
- Schmerzen und Entzündungen
- Erhöhte Anzahl von Blutplättchen in Ihrem Blut (nachgewiesen mit einem Bluttest).
- Veränderungen bei Bluttests einschließlich Tests zur Überprüfung Ihrer Leberfunktion.

Gelegentlich

- Veränderungen Ihres Blutes. Beobachtet wurden eine Verminderung der Blutplättchenzahl (dadurch können Sie schneller blaue Flecken bekommen), eine Erhöhung der Anzahl bestimmter weißer Blutzellen, eine Abnahme der Anzahl anderer weißer Blutzellen und eine erhöhte Konzentration einer Substanz, die „Bilirubin“ heißt. Ihr Arzt wird möglicherweise von Zeit zu Zeit Blutuntersuchungen vornehmen.
- Veränderungen bei Bluttests einschließlich Tests zur Überprüfung Ihrer Nierenfunktion.
- Kribbeln (Ameisenlaufen)
- Infektionen von Mund (Soor) oder Scheide, die durch Pilze hervorgerufen werden

Selten

- Krämpfe

Andere mögliche Nebenwirkungen mit unbekannter Häufigkeit

- Entzündung des Darms mit Durchfall
- Venenschmerzen an der Stelle, an der Meronem gegeben wurde
- Andere Veränderungen in Ihrem Blut, die sich zum Beispiel durch wiederholte Infektionen, Fieber und Halsschmerzen bemerkbar machen können. Ihr Arzt wird möglicherweise von Zeit zu Zeit Blutuntersuchungen durchführen.
- Plötzliches Auftreten von schwerem Hautausschlag oder Blasenbildung oder Abpellen der Haut. Dies kann zusammen mit hohem Fieber und Gelenkschmerzen auftreten.

Informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker, wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.

5. WIE IST MERONEM AUFZUBEWAHREN?

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

Sie dürfen das Arzneimittel nach dem auf dem Etikett und dem Umkarton angegebenen Verfallsdatum nicht mehr verwenden. Das Verfallsdatum bezieht sich auf den letzten Tag des Monats.

Nicht über 30 °C lagern.

Nach Herstellung der gebrauchsfertigen Lösung: Die gebrauchsfertigen Lösungen zur intravenösen Injektion oder Infusion sollten sofort verwendet werden. Der Zeitraum zwischen dem Beginn der Herstellung der gebrauchsfertigen Lösung und dem Ende der intravenösen Injektion oder Infusion sollte eine Stunde nicht überschreiten.

Die gebrauchsfertige Lösung nicht einfrieren.

Das Arzneimittel darf nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall entsorgt werden. Fragen Sie Ihren Apotheker wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr benötigen. Diese Maßnahme hilft die Umwelt zu schützen.

6. WEITERE INFORMATIONEN

Was Meronem enthält

Jede Durchstechflasche enthält Meropenem 3 H₂O entsprechend 500 mg Meropenem.

Jede Durchstechflasche enthält Meropenem 3 H₂O entsprechend 1000 mg Meropenem.

Der sonstige Bestandteil ist Natriumcarbonat.

Wie Meronem aussieht und Inhalt der Packung

- Meronem ist ein weißes bis hellgelbes Pulver in einer Durchstechflasche, das zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung verwendet wird. Die Packungen enthalten 1 oder 10 Durchstechflaschen.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

[siehe Annex I - ist national auszufüllen]

Dieses Arzneimittel ist in den Mitgliedsstaaten des Europäischen Wirtschaftsraumes (EWR) unter den folgenden Bezeichnungen zugelassen:

Belgien: Meronem IV
Bulgarien: Meronem
Dänemark: MERONEM
Estland: Meronem
Finnland: Meronem
Frankreich: MERONEM
Griechenland: Meronem
Island: Meronem
Irland: Meronem IV
Italien: MERREM
Lettland: Meronem

Litauen: Meronem IV
Luxemburg: Meronem IV
Malta: Meronem IV
Niederlande: Meronem i.v.
Norwegen: Meronem
Österreich: Optinem
Polen: Meronem
Portugal: Meronem
Rumänien: Meronem i.v.
Schweden: Meronem
Slovakei: Meronem 500 mg i.v.
Slovenien: Meronem
Spanien: Meronem I.V.
Tschechien: MERONEM
Ungarn: Meronem
Vereinigtes Königreich: Meronem IV
Zypern: MERONEM

Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt genehmigt im { MM/JJJJ }

[ist national auszufüllen]

Hinweis/medizinische Aufklärung

Antibiotika werden zur Behandlung von bakteriellen Infektionen verwendet. Sie sind gegen Virusinfekte wirkungslos.

Manchmal hat eine Behandlung mit Antibiotika keine Wirkung auf die Bakterien, die die Infektion verursachen. Die häufigste Ursache hierfür ist, dass die Bakterien, die die Infektion auslösen, resistent gegen die angewendeten Antibiotika sind. Dies bedeutet, dass sie trotz des Antibiotikums überleben und sich sogar vermehren.

Die Gründe dafür, dass Bakterien resistent werden können, sind vielfältig. Der umsichtige Gebrauch von Antibiotika kann helfen zu verhindern, dass Bakterien resistent werden.

Wenn Ihnen Ihr Arzt Antibiotika verschrieben hat, benötigen Sie diese zur Behandlung Ihrer derzeitigen Erkrankung. Die Beachtung der folgenden Hinweise kann helfen, der Entstehung von resistenten Bakterien, gegen die Antibiotika wirkungslos sind, vorzubeugen.

1. Es ist sehr wichtig, dass Sie das Antibiotikum in der richtigen Dosierung, zum richtigen Zeitpunkt und über den richtigen Zeitraum anwenden. Lesen Sie die Anwendungshinweise und, wenn Sie etwas nicht verstehen, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.
2. Sie sollten keine Antibiotika anwenden, außer wenn Sie Ihnen speziell verschrieben wurden. Wenden Sie das Antibiotikum nur zur Behandlung der Infektion, für die es verschrieben wurde, an.
3. Sie sollten keine Antibiotika anwenden, die anderen Personen verschrieben wurden, selbst wenn diese Infektionen haben, die der Ihren ähnlich sind.
4. Sie dürfen Antibiotika, die Ihnen verschrieben wurden, nicht an andere Personen weitergeben.
5. Wenn Sie nach der verordneten Behandlung noch Antibiotika übrig haben, bringen Sie die nicht verwendeten Reste zu Ihrer Apotheke, um eine ordnungsgemäße Entsorgung sicherzustellen.

Die folgende Information ist nur für Ärzte bzw. medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Anwendungshinweise, um Meronem zu Hause, sich selbst oder jemand anderem zu geben

Manche Patienten, Eltern und Pfleger werden geschult, um Meronem zu Hause anzuwenden.

Warnung – Sie dürfen Meronem nur bei sich selbst oder bei jemand anderem anwenden, nachdem Sie von einem Arzt oder einer Krankenschwester entsprechend geschult worden sind.

- Das Arzneimittel muss mit einer anderen Flüssigkeit (Lösungsmittel) gemischt werden. Ihr Arzt wird Ihnen sagen, wie viel Lösungsmittel Sie verwenden müssen.
- Verwenden Sie die Lösung sofort nach der Zubereitung. Frieren Sie die Lösung nicht ein.

Wie das Arzneimittel zubereitet wird

1. Waschen Sie Ihre Hände und trocknen Sie sie gut ab. Reinigen Sie den Arbeitsbereich.
2. Nehmen Sie eine Durchstechflasche Meronem aus der Packung. Prüfen Sie die Flasche und das Verfallsdatum. Prüfen Sie, ob die Flasche unversehrt ist und nicht beschädigt wurde.
3. Nehmen Sie die farbige Kappe ab und reinigen Sie den grauen Gummistopfen mit einem alkoholgetränkten Tuch. Lassen Sie den Gummistopfen trocknen.
4. Setzen Sie eine sterile Nadel auf eine neue sterile Spritze, ohne die Enden zu berühren.
5. Ziehen Sie die empfohlene Menge steriles „Wasser für Injektionszwecke“ in die Spritze auf. Die Menge der benötigten Flüssigkeit ist in der unten angefügten Tabelle aufgeführt:

Dosis von Meronem	zur Lösung benötigte Menge „Wasser für Injektionszwecke“
500 mg (Milligramm)	10 ml (Milliliter)
1 g (Gramm)	20 ml
1,5 g	30 ml
2 g	40 ml

Bitte beachten: Wenn die verschriebene Dosis mehr als 1 g Meronem beträgt, benötigen Sie mehr als 1 Durchstechflasche Meronem. Sie können dann die Flüssigkeit aus den beiden Flaschen in eine Spritze aufziehen.

6. Stechen Sie die Nadel auf der Spritze durch die Mitte des Gummistopfens und injizieren Sie die empfohlene Menge Wasser für Injektionszwecke in die Durchstechflasche bzw. Durchstechflaschen von Meronem.
7. Ziehen Sie die Nadel aus der Flasche und schütteln Sie die Flasche gut für etwa 5 Sekunden oder solange, bis sich das gesamte Pulver aufgelöst hat. Reinigen Sie den Gummistopfen nochmals mit einem alkoholgetränkten Tuch und lassen Sie den Gummistopfen trocknen.
8. Drücken Sie den Kolben in der Spritze ganz nach unten und stechen Sie dann die Nadel wieder durch den grauen Gummistopfen. Sie müssen dann gleichzeitig sowohl die Spritze als auch die Flasche halten und die Flasche kopfüber drehen.
9. Achten Sie darauf, dass die Spitze der Nadel in der Flüssigkeit bleibt und ziehen Sie dann den Kolben zurück. Ziehen Sie die gesamte Flüssigkeit aus der Flasche in die Spritze auf.
10. Ziehen Sie die Nadel mit der Spritze aus der Durchstechflasche und entsorgen Sie die leere Flasche an einem sicheren Ort.

11. Halten Sie die Spritze aufrecht, mit der Nadel nach oben. Klopfen Sie leicht an die Spritze, so dass die Blasen in der Flüssigkeit an das obere Ende der Spritze steigen.
12. Entfernen Sie die Luft aus der Spritze, indem Sie den Kolben vorsichtig nach oben drücken, bis alle Luft entwichen ist.
13. Wenn Sie Meronem zu Hause anwenden, entsorgen Sie Nadel und Infusionssysteme, die Sie benutzt haben, auf eine sachgemäße Art und Weise. Wenn Ihr Arzt entscheidet, Ihre Behandlung abzubrechen, entsorgen Sie alles unverbrauchte Meronem auf eine sachgemäße Art und Weise.

Gabe der Injektion

Sie können dieses Arzneimittel entweder durch eine kurze Kanüle oder einen Venenverweilkatheter geben oder durch einen Port oder einen zentralen Zugang.

Gabe von Meronem durch eine kurze Kanüle oder Venenverweilkatheter

1. Ziehen Sie die Nadel von der Spritze und werfen Sie die Nadel sorgfältig in Ihren Spritzenbehälter.
2. Wischen Sie das Ende der kurzen Kanüle oder des Venenverweilkatheters mit einem alkoholgetränkten Tuch ab und lassen es trocknen. Öffnen Sie die Kappe der Kanüle und verbinden Sie diese mit der Spritze.
3. Drücken Sie den Kolben langsam herunter, um das Antibiotikum gleichmäßig über 5 Minuten zu geben.
4. Sobald Sie die Gabe des Antibiotikums beendet haben und die Spritze leer ist, entfernen Sie die Spritze und spülen Sie die Kanüle durch, so wie von Ihrem Arzt oder der Krankenschwester empfohlen.
5. Schließen Sie die Kappe der Kanüle und entsorgen Sie die Spritze sorgfältig in Ihren Spritzenbehälter.

Gabe von Meronem über einen Port oder einen zentralen Zugang

1. Entfernen Sie den Verschluss des Ports oder des Zugangs, reinigen Sie das Ende des Zugangs mit einem alkoholgetränkten Tuch und lassen es trocknen.
2. Befestigen Sie die Spritze und drücken Sie den Kolben langsam herunter, um das Antibiotikum gleichmäßig über 5 Minuten zu geben.
3. Sobald Sie die Gabe des Antibiotikums beendet haben und die Spritze leer ist, entfernen Sie die Spritze und spülen Sie den Zugang durch, so wie von Ihrem Arzt oder der Krankenschwester empfohlen.
4. Setzen Sie einen neuen sauberen Verschluss auf den zentralen Zugang und entsorgen Sie die Spritze sorgfältig in Ihren Spritzenbehälter.

ANHANG IV

BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

Die zuständigen nationalen Behörden stellen, koordiniert durch den Referenzmitgliedstaat, sicher, dass die folgenden Bedingungen von den Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen erfüllt werden:

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen verpflichtet sich, eine Reihe qualitätsbezogener Schritte bezüglich des Wirkstoffs und des Arzneimittels durchzuführen und die im Zusicherungsschreiben aufgeführten Daten innerhalb des angegebenen Zeitrahmens vorzulegen. Sollten die Daten zu einer Änderung führen, ist beim Referenzmitgliedstaat ein Antrag auf Änderung einzureichen.