

 8. december 2021

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Merocarb, pulver til injektions-/infusionsvæske, opløsning**

**0. D.SP.NR.**

31981

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Merocarb

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hvert hætteglas indeholder meropenemtrihydrat svarende til 1 g vandfrit meropenem.

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på

Hvert hætteglas indeholder 90 mg natrium.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Pulver til injektions-/infusionsvæske, opløsning

Et hvidt til lysegult pulver.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Merocarb er indiceret til behandling af de følgende infektioner hos voksne og børn i alderen 3 måneder og derover (se pkt. 4.4 og 5.1):

* Svær pneumoni, herunder hospitalserhvervet og respiratorassocieret pneumoni;
* Bronkopulmonale infektioner i forbindelse med cystisk fibrose;
* Komplicerede urinvejsinfektioner;
* Komplicerede intraabdominale infektioner;
* Intra- og postpartum infektioner;
* Komplicerede hud- og bløddelsinfektioner;
* Akut bakteriel meningitis.

Merocarb kan anvendes til behandling af patienter med neutropeni og feber, der formodes at være forårsaget af en bakteriel infektion.

Behandlingen af patienter med bakteriæmi, der opstår i forbindelse med, eller som mistænkes for at være forbundet med, en eller flere af de ovennævnte infektioner.

Officielle retningslinjer vedrørende korrekt brug af antibiotika bør følges.

**4.2 Dosering og indgivelsesmåde**

Dosering

Nedenstående tabeller indeholder generelle anbefalinger for dosering.

Infektionstypen, dens sværhedsgrad og det kliniske respons skal tages i betragtning, når meropenem-dosis og behandlingsvarighed fastsættes.

Ved behandling af visse infektionstyper, såsom infektioner forårsaget af mindre følsomme bakterier (f.eks. *Enterobacteriaceae, Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter spp*.) eller meget alvorlige infektioner, kan en dosis på op til 2 g tre gange daglig til voksne og unge, og en dosis på op til 40 mg/kg tre gange daglig til børn være særlig hensigtsmæssig.

Ved behandling af patienter med nyreinsufficiens er yderligere overvejelser angående dosis nødvendige (se endvidere nedenfor).

*Voksne og unge*

|  |  |
| --- | --- |
| **Infektion** | **Dosis skal administreres hver 8. time** |
| Svær pneumoni, inklusive hospitalserhvervet og respiratorassocieret pneumoni. | 500 mg eller 1 g |
| Bronkopulmonale infektioner i forbindelse med cystisk fibrose | 2 g |
| Komplicerede urinvejsinfektioner | 500 mg eller 1 g |
| Komplicerede intraabdominale infektioner | 500 mg eller 1 g |
| Intra- og postpartum infektioner | 500 mg eller 1 g |
| Komplicerede hud- og bløddelsinfektioner | 500 mg eller 1 g |
| Akut bakteriel meningitis | 2 g |
| Behandling af neutropeniske patienter med feber | 1 g |

Meropenem gives sædvanligvis som en intravenøs infusion over ca. 15 til 30 minutter (se pkt. 6.2, 6.3 og 6.6).

Alternativt kan doser op til 1 g gives som intravenøs bolusinjektion i løbet af ca. 5 minutter. Der foreligger begrænsede sikkerhedsdata, som understøtter administrationen af en dosis på 2 g til voksne som intravenøs bolusinjektion.

*Nedsat nyrefunktion*

Dosen til voksne og unge skal justeres, når kreatininclearance er mindre end 51 ml/min som vist nedenfor. Der er begrænsede data, som understøtter brug af disse dosisjusteringer for en dosisenhed på 2 g.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Kreatininclearance (ml/min) | Dosis (baseret på dosisenheder i området 500 mg eller 1 g eller 2 g, se tabellen ovenfor). | Hyppighed |
| 26‑50 | En dosisenhed | Hver 12. time |
| 10‑25 | En halv dosisenhed | Hver 12. time |
| < 10 | En halv dosisenhed | Hver 24. time |

Meropenem fjernes ved hæmodialyse og hæmofiltration. Den fornødne dosis bør administreres efter en afsluttet hæmodialyse.

Dosisanbefalinger er ikke fastlagt for patienter, som får peritoneal dialyse.

*Nedsat leverfunktion*

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 4.4).

*Ældre*

Dosisjustering er ikke nødvendig hos ældre med normal nyrefunktion eller værdier af kreatininclearance på over 50 ml/min.

*Pædiatrisk population*

*Børn under 3 måneder*

Sikkerhed og virkning af meropenem er ikke fastlagt hos børn under 3 måneder, og det optimale dosisregime er ikke identificeret. Begrænsede farmakokinetiske data indikerer, at 20 mg/kg hver 8. time vil være et passende regime (se pkt. 5.2).

*Børn fra 3 måneder til 11 år og en legemsvægt på op til 50 kg.*

Det anbefalede dosisregime er vist i tabellen nedenfor:

|  |  |
| --- | --- |
| **Infektion** | **Dosis skal administreres hver 8. time** |
| Svær pneumoni, inklusive hospitalserhvervet og respiratorassocieret pneumoni | 10 eller 20 mg/kg |
| Bronkopulmonale infektioner i forbindelse med cystisk fibrose | 40 mg/kg |
| Komplicerede urinvejsinfektioner | 10 eller 20 mg/kg |
| Komplicerede intraabdominale infektioner | 10 eller 20 mg/kg |
| Komplicerede hud- og bløddelsinfektioner | 10 eller 20 mg/kg |
| Akut bakteriel meningitis | 40 mg/kg |
| Behandling af neutropeniske patienter med feber | 20 mg/kg |

*Børn med en legemsvægt på over 50 kg*

Voksendosis skal administreres.

Der er ingen erfaring med børn med nedsat nyrefunktion.

Administration

Meropenem gives sædvanligvis som intravenøs infusion over ca. 15 til 30 minutter (se pkt. 6.2, 6.3 og 6.6). Alternativt kan der gives doser op til 20 mg/kg som intravenøs bolusinjektion i løbet af ca. 5 minutter. Der foreligger begrænsede sikkerhedsdata, der understøtter en dosis på 40 mg/kg til børn, der administreres som intravenøs bolusinjektion.

For instruktioner om rekonstitution af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Overfølsomhed over for andre carbapenem-antibiotika.

Svær overfølsomhed (f.eks. en anafylaktisk reaktion, en alvorlig hudreaktion) i forbindelse med andre betalaktamantibiotika (f.eks. penicilliner eller cefalosporiner).

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Valg af meropenem til behandling af individuelle patienter bør ske under hensyntagen til hensigtsmæssigheden i at anvende et carbapenemantibiotikum baseret på sværhedsgraden af infektionen, prævalensen af resistens over for andre passende antibiotika og risikoen for selektion af carbapenem-resistente bakterier.

Resistens over for arterne *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* og *Acinetobacter*

Resistens over for penemer hos *Enterobacteriaceae, Pseudomonas aeruginosa* og *Acinetobacter* varierer i den Europæiske Union. Ordinerende læger anbefales at tage den lokale forekomst af resistens over for penemer hos disse bakterier i betragtning.

Overfølsomhedsreaktioner

Som for alle betalaktam-antibiotika har der været rapporteret alvorlige og til tider fatale overfølsomhedsreaktioner (se pkt. 4.3 og 4.8).

Patienter, der tidligere har udvist overfølsomhed over for carbapenemer, penicilliner eller andre betalaktam-antibiotika, kan også være overfølsomme over for meropenem. Inden påbegyndelse af behandling med meropenem bør patienten nøje udspørges vedrørende tidligere overfølsomhedsreaktioner i forbindelse med betalaktam-antibiotika.

Såfremt der opstår alvorlige allergiske reaktioner, skal behandlingen med lægemidlet seponeres, og passende forholdsregler tages.

Alvorlige kutane bivirkninger (SCAR) som f.eks. Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN), lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), erythema multiforme (EM) og akut generaliseret eksantematøs pustulose (AGEP) er blevet rapporteret hos patienter, der får meropenem (se pkt. 4.8). Hvis der opstår tegn og symptomer, der kan tyde på disse reaktioner, skal meropenem straks seponeres og en alternativ behandling bør overvejes

Antibiotika*-*associeret kolitis

Der har været rapporteret om antibiotika-associeret kolitis og pseudomembranøs kolitis, som i sværhedsgrad har varieret fra milde til livstruende, for næsten alle antibiotika, inklusive meropenem. Det er derfor vigtigt at overveje denne diagnose hos patienter, som får diarré under eller efter administration af meropenem (se pkt. 4.8). Seponering af meropenem behandlingen og administration af specifik behandling for *Clostridioides difficile* bør overvejes. Der bør ikke administreres lægemidler, som hæmmer peristaltikken.

Krampeanfald

I sjældne tilfælde har der været rapporteret om kramper i forbindelse med behandling med carbapenemer, herunder meropenem (se pkt. 4.8).

Monitorering af leverfunktion

Leverfunktionen bør monitoreres tæt under behandling med meropenem på grund af risikoen for levertoksicitet (nedsat leverfunktion med kolestase og cytolyse) (se pkt.4.8).

Anvendelse til patienter med leversygdom: hos patienter med eksisterende leverlidelser skal leverfunktionen monitoreres under behandling med meropenem. Dosisjustering er ikke nødvendig (se pkt. 4.2).

Direkte antiglobulintest (Coombs test) serokonversion

En positiv direkte eller indirekte Coombs test kan forekomme under behandling med meropenem.

Samtidig brug af valproinsyre/natriumvalproat/valpromid

Det anbefales, at man ikke bruger meropenem og valproinsyre/natriumvalproat/valpromid samtidig (se pkt. 4.5).

Merocarb indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder cirka 90 mg natrium pr. hætteglas, svarende til 4,5 % af den WHO anbefalede maksimale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

Den maksimale daglige dosis af dette lægemiddel svarer til 27 % (540 mg) af den WHO anbefalede maksimale daglige indtagelse af natrium. Merocarb anses som 'højdosis' natrium. Dette skal der tages højde for ved behandling af patienter på saltfattig diæt.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Der er ikke udført specifikke forsøg med lægemiddelinteraktioner ud over forsøg med probenecid.

Probenecid konkurrerer med meropenem om aktiv tubulær sekretion og hæmmer derved den renale udskillelse, hvorved eliminationshalveringstiden og plasmakoncentrationen af meropenem forøges. Forsigtighed er påkrævet ved samtidig administration af probenecid og meropenem.

Meropenems potentielle påvirkning af andre lægemidlers proteinbinding eller metabolisme er ikke undersøgt. Proteinbindingen er dog så lav, at der ikke forventes interaktioner med andre lægemidler på baggrund af denne mekanisme.

Der har været rapporteret om nedsat blodkoncentration af valproinsyre ved samtidig administration af lægemidler med carbapenem, hvilket resulterede i, at valproinsyre-koncentrationen faldt med 60‑100 % i løbet af cirka to dage. På grund af den hurtige virkning og omfanget af reduktionen, vurderes det, at det ikke er muligt at håndtere samtidig administration af lægemidler med valproinsyre/natriumvalproat/valpromid og carbapenem, og det bør derfor undgås (se pkt. 4.4).

Orale antikoagulantia

Samtidig administration af antibiotika og warfarin kan forstærke den antikoagulerende virkning. Der har været rapporteret mange tilfælde af forøget antikoagulerende virkning af oral administration af antikoagulantia, herunder warfarin, hos patienter, der samtidig får antibakterielle lægemidler. Risikoen kan variere afhængigt af den underliggende infektion, patientens alder og generelle tilstand, hvorfor antibiotikummets bidrag til stigningen i INR (international normaliseret ratio) er vanskelig at vurdere. Det anbefales, at INR monitoreres hyppigt under og kort tid efter samtidig administration af antibiotika og et oralt antikoagulans.

Pædiatrisk population

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

**4.6 Graviditet og amning**

*Graviditet*

Der er ingen eller kun begrænset mængde data for anvendelse af meropenem til gravide kvinder.

Dyreforsøg indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger, hvad angår reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

For en sikkerheds skyld bør meropenem undgås under graviditeten.

*Amning*

Der er rapporteret om udskillelse af små mængder meropenem i human mælk. Meropenem bør ikke anvendes til ammende kvinder, medmindre den potentielle fordel for moderen opvejer den potentielle risiko for barnet.

*Fertilitet*

Virkningerne af meropenem på fertilitet hos mennesker er ikke blevet undersøgt. Dyreforsøg med meropenem indikerer ikke skadelige virkninger på fertilitet (se pkt. 5.3).

**4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Der er ikke foretaget undersøgelser af virkningen på evnen til at føre motorkøretøjer og betjene maskiner. Ved kørsel eller betjening af maskiner, skal det tages med i overvejelserne, at der er blevet rapporteret om hovedpine, paræstesi og kramper ved anvendelse af meropenem.

**4.8 Bivirkninger**

Oversigt over sikkerhedsprofilen

I en gennemgang af 4.872 patienter med 5.026 meropenembehandlinger var de hyppigst rapporterede meropenemrelaterede bivirkninger diarré (2,3 %), udslæt (1,4 %), kvalme/opkastning (1,4 %) og inflammation på injektionsstedet (1,1 %). De mest almindeligt rapporterede meropenemrelaterede bivirkninger relateret til laboratorieværdier var trombocytose (1,6 %) og forhøjede leverenzymer (1,5‑4,3 %).

Risikooversigt over bivirkninger

I tabellen nedenfor er alle bivirkninger anført efter systemorganklasse og hyppighed: meget almindelig (≥ 1/10); almindelig (≥ 1/100 til < 1/10); ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100); sjælden (≥ 1/10.000 to < 1/1.000); meget sjælden (< 1/10.000); ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Bivirkninger angives efter faldende sværhedsgrad inden for hver hyppighedsgruppering.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Systemorganklasse** | **Hyppighed** | **Hændelse** |
| Infektioner og parasitære sygdomme | Ikke almindelig | Oral og vaginal candidiasis |
| Blod og lymfesystem | Almindelig | Trombocytæmi  |
| Ikke almindelig | Agranulocytose, hæmolytisk anæmi, trombocytopeni, neutropeni, leukopeni, eosinofili |
| Immunsystemet | Ikke almindelig | Anafylaksi (se pkt. 4.3 og 4.4), angioødem |
| Psykiske forstyrrelser | Sjælden | Delirium |
| Nervesystemet | Almindelig | Hovedpine |
| Ikke almindelig | Paræstesi |
| Sjælden | Kramper (se pkt. 4.4) |
| Mave-tarm-kanalen | Almindelig | Diarré, mavesmerter, opkastninger, kvalme |
| Ikke almindelig | Antibiotika-associeret kolitis (se pkt. 4.4) |
| Lever og galdeveje | Almindelig | Forhøjede transaminaser, forhøjet alkalisk phosphatase i blodet, forhøjet lactatdehydrogenase i blodet |
| Ikke almindelig | Forhøjet bilirubin i blodet |
| Hud og subkutane væv | Almindelig | Udslæt, pruritus |
| Ikke almindelig | Toksisk epidermal nekrolyse, Stevens-Johnsons syndrom, erythema multiforme (se pkt. 4.4), urticaria |
| Ikke kendt | Lægemiddelfremkaldt reaktion med eosinofili and systemiske symptomer, akut generaliseret eksantematøs pustulose (se pkt. 4.4) |
| Nyrer og urinveje | Ikke almindelig | Forhøjet blodkreatinin, forhøjet urinstof i blodet |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | Almindelig | Inflammation, smerter |
| Ikke almindelig | Tromboflebitis, smerter på injektionsstedet |

Pædiatrisk population

Meropenem er godkendt til børn over 3 måneder. Der er ingen evidens for en øget risiko for bivirkninger hos børn baseret på de begrænsede, tilgængelige data. Alle modtagne rapporter var konsistente med hændelser, der blev observeret i den voksne population.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Relativ overdosering kan forekomme hos patienter med nedsat nyrefunktion, hvis dosis ikke justeres som beskrevet under pkt. 4.2. Begrænsede erfaringer efter markedsføringen indikerer, at hvis der opstår bivirkninger som følge af overdosering, vil bivirkningsprofilen være tilsvarende den beskrevet under pkt. 4.8 og bivirkningerne vil generelt være milde og forsvinde efter behandlingsophør eller ved dosisreduktion. Symptomatisk behandling bør overvejes.

Der sker en hurtig udskillelse via nyrerne hos patienter med normal nyrefunktion.

Meropenem og dens metabolit udskilles ved hæmodialyse.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.0 Terapeutisk klassifikation**

ATC-kode: J 01 DH 02. Antibakterielle midler til systemisk brug, carbapenemer.

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Virkningsmekanisme

Meropenem udøver sin baktericide aktivitet ved at hæmme cellevægssyntesen i grampositive og gramnegative bakterier via binding til penicillinbindende proteiner (PBP’er).

Farmakokinetiske/farmakodynamiske (PK/PD) forhold

Som for andre betalaktam-antibakterielle midler er det vist, at tiden, hvor meropenem­koncentrationen overstiger MIC (T > MIC), bedst korrelerer med virkningen. I prækliniske modeller viste meropenem aktivitet, når plasmakoncentrationerne oversteg MIC for den inficerende organisme i ca. 40 % af doseringsintervallet. Dette mål er ikke blevet fastlagt klinisk.

Resistensmekanisme

Bakteriel resistens over for meropenem kan stamme fra: (1) Nedsat permeabilitet af den ydre membran på gramnegative bakterier (på grund af nedsat produktion af poriner), (2) nedsat affinitet af target PBP’er, (3) forøget ekspression af efflukspumpekomponenter og (4) produktion af betalaktamaser, som kan hydrolysere carbapenemer.

Der har været rapporteret om lokaliserede klynger af infektioner forårsaget af carbapenemresistente bakterier i EU.

Der er ingen målbaseret krydsresistens mellem meropenem og lægemiddelklasserne quinoloner, aminoglycosider, makrolider og tetracycliner. Dog kan bakterier udvise resistens over for mere end en klasse antibiotika, når mekanismen omfatter impermeabilitet og/eller (en) efflukspumpe(er).

Grænseværdier

Kliniske grænseværdier for MIC-testning i henhold til European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) er opstillet nedenfor.

EUCAST kliniske MIC-grænseværdier for meropenem (2013‑02‑11, v. 3.1)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Organisme** | **Følsomhed (S)****(mg/l)** | **Resistens (R)****(mg/l)** |
| *Enterobacteriaceae* | ≤ 2 | > 8 |
| *Pseudomonas*spp. | ≤ 2 | > 8 |
| *Acinetobacter*spp. | ≤ 2 | > 8 |
| *Streptococcus-grupper*A, B, C og G | Bemærkning 6 | Bemærkning 6 |
| *Streptococcus pneumoniae1* | ≤ 2 | > 2 |
| *Viridans-*gruppe*streptococci2* | ≤ 2 | > 2 |
| *Enterococcus*spp. | -- | -- |
| *Staphylococcus*spp. | Bemærkning 3 | Bemærkning 3 |
| *Haemophilus influenzae1, 2 og Moraxella catarrhalis2* | ≤ 2 | > 2 |
| *Neisseria meningitidis2,4* | ≤ 0,25 | > 0,25 |
| Grampositive anaerober undtagen *Clostridioides difficile* | ≤ 2 | > 8 |
| Gramnegative anaerober | ≤ 2 | > 8 |
| *Listeria monocytogenes* | ≤ 0,25 | > 0,25 |
| Ikke-artsrelaterede grænseværdier5 | ≤ 2 | > 8 |

1 Grænseværdier for meropenem for *Streptococcus pneumoniae* og *Haemophilus influenzae* ved meningitis er 0,25 mg/l (følsomme) og 1 mg/l (resistente).

2 Isolater med MIC-værdier over den følsomme grænseværdi er meget sjældne eller endnu ikke rapporteret. Identifikation og antimikrobielle følsomhedstests af sådanne isolater skal gentages, og hvis resultatet bekræftes, skal isolatet sendes til et referencelaboratorium. Indtil der er evidens for klinisk respons over for bekræftede isolater med MIC-værdier over det nuværende resistensgrænseværdi, skal de rapporteres som resistente.

3 Følsomheden af stafylokokker over for carbapenemer er udledt af cefoxitin­følsomheden.

4 Grænseværdi relaterer kun til meningitis.

5 Ikke-artsrelaterede grænseværdier er hovedsageligt blevet fastlagt ud fra PK/PD-data og er uafhængige af MIC-fordelinger af specifikke arter. De skal kun bruges til organismer, som ikke har specifikke grænseværdier. Ikke-artsrelaterede grænseværdier er baseret på de følgende doseringer: EUCAST-grænseværdier gælder for meropenem 1 g x 3 dagligt administreret intravenøst over 30 minutter som den laveste dosis. 2 g x 3 dagligt blev taget i betragtning ved svære infektioner og ved bestemmelse af I/R-bgrænseværdien.

6 Betalaktamfølsomheden af de beta-hæmolytiske *streptococcus*-grupper A, B, C og G udledes fra penicillinfølsomheden.

-- = Følsomhedstest anbefales ikke, da arten er et dårligt mål for behandling med lægemidlet. Isolater kan rapporteres som R uden forudgående test.

Prævalensen af erhvervet resistens kan variere geografisk og over tid for udvalgte arter, og lokale oplysninger om resistens er ønskværdig, især ved behandling af svære infektioner.

Hvis der er tvivl om anvendeligheden af præparatet på grund af den lokale resistensprævalens for nogle infektioner, bør der søges professionel rådgivning.

Nedenstående tabel over patogener er baseret på klinisk erfaring og terapeutiske retningslinjer.

Almindeligt følsomme arter

Grampositive aerober

*Enterococcus faecalis*$

*Staphylococcus aureus*(methicillinfølsomme)£

*Staphylococcus*-arter (methicillinfølsomme), herunder *Staphylococcus epidermidis*

*Streptococcus agalactiae* (gruppe B)

*Streptococcus milleri*-gruppe (*S. anginosus*, *S. constellatus* og *S. intermedius*)

*Streptococcus pneumoniae*

*Streptococcus pyogenes* (gruppe A)

Gramnegative aerober

*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 anaerobes

*Clostridioides perfringens*

*Peptoniphilus asaccharolyticus*

*Peptostreptococcus*-arter (herunder *P. micros, P anaerobius, P. magnus*)

Gramnegative anaerober

*Bacteroides caccae*

*Bacteroides fragilis*-gruppe

*Prevotella bivia*

*Prevotella disiens*

Arter, hvor erhvervet resistens kan være et problem

Grampositive aerober

*Enterococcus faecium*$†

Gramnegative aerober

*Acinetobacter*-arter

*Burkholderia cepacia*

*Pseudomonas aeruginosa*

Arveligt resistente organismer

Gramnegative aerober

*Stenotrophomonas maltophilia*

*Legionella*-arter

Andre mikroorganismer

*Chlamydophila pneumoniae*

*Chlamydophila psittaci*

*Coxiella burnetii*

*Mycoplasma pneumonia*

$ Arter, som har vist naturlig intermediær følsomhed.

£ Alle methicillin-resistente stafylokokker er resistente over for meropenem.

† Resistensrate ≥ 50 % i et eller flere EU-lande.

Snive og melioidosis: anvendelse af meropenem hos mennesker er baseret på *in vitro B.mallei*og *B. pseudomallei*følsomhedsdata og på begrænsede humane data. Behandlende læger skal se nationale og/eller internationale konsensusdokumenter vedrørende behandlingen af snive og melioidosis.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Hos raske personer er den gennemsnitlige plasmahalveringstid omkring 1 time. Det gennemsnitlige fordelingsvolumen er omkring 0,25 l/kg (11‑27 l), og den gennemsnitlige clearance er 287 ml/min ved 250 mg faldende til 205 ml/min ved 2 g. Doser på 500 mg, 1 g og 2 g infunderet i løbet af 30 minutter giver gennemsnitlige Cmax‑værdier på henholdsvis ca. 23, 49 og 115 μg/ml, hvilket svarer til AUC‑værdier på 39,3, 62,3 og 153 μg.h/ml. Efter infusion over 5 minutter er Cmax‑værdierne henholdsvis 52 og 112 μg/ml efter 50 mg og 1 g doser. Der forekommer ikke akkumulering af meropenem ved administration af flere doser hver 8. time til personer med normal nyrefunktion.

Et studie med 12 patienter, der fik administreret meropenem 1 g hver 8. time efter indgreb for intraabdominale infektioner, viste sammenlignelige værdier for Cmax og halveringstid med raske personer, men en større fordelingsvolumen på 27 l.

Fordeling

Den gennemsnitlige plasmaproteinbinding for meropenem var ca. 2 % og var uafhængig af koncentrationen. Efter hurtig administration (5 minutter eller mindre) er farmakokinetikken bieksponentiel, men dette var meget mindre evident efter 30 minutters infusion. Det er blevet påvist, at meropenem kan penetrere godt ind i forskellige kropsvæsker og væv, herunder lunger, bronkiale sekreter, galde, cerebrospinalvæske, gynækologiske væv, hud, fascie, muskler og peritoneale ekssudater.

Biotransformation

Meropenem metaboliseres ved hydrolyse af betalaktamringen, hvorved der dannes en mikrobiologisk inaktiv metabolit. *In vitro* udviser meropenem en nedsat følsomhed over for hydrolyse ved hjælp af humant dehydropeptidase-I (DHP-I), sammenlignet med imipenem, og der er ikke behov for samtidig administration af en DHP-I hæmmer.

Elimination

Meropenem udskilles hovedsageligt uomdannet via nyrerne. Omkring 70 % (50‑75 %) af dosis udskilles uomdannet inden for 12 timer. Yderligere 28 % genfindes som den mikrobielt inaktive metabolit. Fækal elimination udgør kun omkring 2 % af dosis. Den registrerede renale clearance og virkningen af probenecid viser, at meropenem både undergår filtration og tubulær sekretion.

Nedsat nyrefunktion

Nedsat nyrefunktion resulterer i højere plasma-AUC og en længere halveringstid for meropenem. Der var AUC‑forøgelser på 2,4 gange hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance 33‑74 ml/min), 5 gange hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance 4‑23 ml/min) og 10 gange hos hæmodialysepatienter (kreatininclearence < 2 ml/min) sammenlignet med raske personer (kreatininclearence > 80 ml/min). AUC for den mikrobiologisk inaktive åben-ringede-metabolit var også betydeligt forøget hos patienter med nedsat nyrefunktion. Dosisjustering anbefales til patienter med moderat til svært nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2).

Meropenem cleares via hæmodialyse med en clearance under hæmodialysen, der er cirka 4 gange højere end hos patienter med anuri.

Nedsat leverfunktion

Et studie med patienter med alkoholisk cirrose har vist, at leversygdom ikke har nogen indvirkning på farmakokinetikken af meropenem efter gentagne doser.

Voksne patienter

Farmakokinetiske studier med patienter har ikke vist nogle signifikante farmakokinetiske forskelle i forhold til raske personer med tilsvarende nyrefunktion. En populationsmodel udviklet af data fra 79 patienter med intraabdominal infektion eller pneumoni, har vist, at det centrale volumen afhænger af vægt, kreatinin-clearance og alder.

Pædiatrisk population

Farmakokinetikken hos spædbørn og børn med infektioner, som fik doser på 10, 20 og 40 mg/kg har vist Cmax‑værdier, som var omtrent de samme som for voksne, der fik doser på henholdsvis 500 mg, 1 g og 2 g. Sammenligning har vist overensstemmende farmakokinetik mellem doser og halveringstider hos voksne og børn bortset fra de yngste patienter (< 6 måneder: t1/2 = 1,6 timer). De gennemsnitlige værdier for meropenem clearance var 5,8 ml/min/kg (6‑12 år), 6,2 ml/min/kg (2‑5 år), 5,3 ml/min/kg (6‑23 måneder) og 4,3 ml/min/kg (2‑5 måneder). Omtrent 60 % af dosis udskilles i urinen i løbet af 12 timer som meropenem og yderligere 12 % som metabolit. Meropenemkoncentrationer i cerebrospinalvæsken hos børn med meningitis er cirka 20 % af det samtidige plasmaniveau, selvom der er signifikant interindividuel variabilitet.

Meropenems farmakokinetik hos nyfødte, der kræver antiinfektiøs behandling, har vist, at clearance er større hos nyfødte med højere kronologisk eller gestationel alder; den samlede, gennemsnitlige halveringstid var 2,9 timer. Monte Carlo-simulering baseret på en populationsfarmakokinetisk model, har vist, at man ved et dosisregime på 20 mg/kg hver 8. time opnåede 60 % T > MIC for *P. aeruginosa* hos 95 % af for tidligt fødte og hos 91 % af fuldbårne nyfødte.

Ældre

Farmakokinetiske forsøg hos raske ældre personer (65‑80 år) har vist en reduktion i plasmaclearance, som stemmer overens med den aldersassocierede reduktion i kreatininclearance samt en mindre reduktion i ikke-renal clearance. Der kræves ingen dosisjustering hos ældre patienter, med undtagelse af patienter med moderat til svært nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2).

**5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

Dyreforsøg indikerer, at meropenem tolereres godt af nyrerne. Der er kun set histologisk evidens for renal tubulær beskadigelse hos mus og hunde ved doser på 2 g/kg og derover ved en enkelt administration og hos aber ved 500 mg/kg i et 7-dages forsøg.

Meropenem tolereres generelt godt af centralnervesystemet. Der blev set påvirkning i akutte toksicitetsstudier hos gnavere ved doser over 1 g/kg.

IV LD50 for meropenem er større end 2 g/kg hos gnavere.

I studier af op til 6 måneders varighed med gentagen dosering til hunde sås kun en mindre påvirkning og et fald i røde blodcelleparametre.

Der var ikke tegn på mutagent potentiale i en konventionel serie af tests og heller ingen tegn på reproduktionstoksicitet, herunder teratogent potentiale i forsøg med rotter ved doser op til 750 mg/kg og med aber ved doser op til 360 mg/kg.

Der var ingen tegn på øget følsomhed over for meropenem hos unge dyr sammenlignet med voksne dyr. Den intravenøse formulering var veltolereret i dyreforsøgene.

Meropenems eneste metabolit havde samme toksicitetsprofil i dyreforsøg.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Natriumkarbonat

**6.2 Uforligeligheder**

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

**6.3 Opbevaringstid**

4 år.

Efter rekonstitution:

Indgivelse af intravenøs bolusinjektion

Der er påvist kemisk og fysisk stabilitet under anvendelse i vand til injektionsvæsker i 3 timer ved 25 °C og i til 12 timer ved 2‑8 °C.

Fra et mikrobiologisk synspunkt skal produktet anvendes straks, medmindre metoden til åbning/rekonstitution/fortynding udelukker risikoen for mikrobiel kontaminering.

Indgivelse af intravenøs infusion

Der er påvist kemisk og fysisk stabilitet under anvendelse i natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning, i 3 timer ved 25 °C og i til 24 timer ved 2‑8 °C.

Fra et mikrobiologisk synspunkt skal produktet anvendes straks, medmindre metoden til åbning/rekonstitution/fortynding udelukker risikoen for mikrobiel kontaminering.

Rekonstitueret opløsning af lægemidlet i 5 % glukoseopløsning skal anvendes straks.

Den rekonstituerede opløsning må ikke nedfryses.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Opbevaringsforhold efter rekonstitution af lægemidlet, se pkt. 6.3.

**6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

20 ml hætteglas af glas med prop (bromobutylgummi) og forseglet med flip-off-hætter af aluminium.

Lægemidlet leveres i pakningstørrelser på 10 hætteglas.

**6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

Injektionsvæske, opløsning

Meropenem, som skal bruges til intravenøs bolusinjektion, skal rekonstitueres med sterilt vand til injektionsvæsker for en endelig koncentration på 50 mg/ml.

Infusionsvæske, opløsning

Ved intravenøs infusion kan hætteglas med meropenem konstitueres direkte med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) eller glukose 50 mg/ml (5 %) infusionsvæske, opløsning til en endelig koncentration på 1 til 20 mg/ml.

Hvert hætteglas er kun til engangsbrug.

Fremstilling og administration skal foregå under anvendelse af aseptiske standardteknikker.

Opløsningen skal omrystes før brug og inspiceres visuelt. Kun klare opløsninger uden synlige partikler må anvendes. Brug ikke dette lægemiddel, hvis du ser tydelige tegn på forringelse.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Antibiotice SA

1 Valea Lupului Street

707410 Iasi

Rumænien

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

64122

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

8. december 2021

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

-