

 3. april 2025

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Meropenem "Aptapharma", pulver til injektions-/infusionsvæske, opløsning**

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

33943

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Meropenem "Aptapharma"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Meropenem "Aptapharma" 500 mg

Hvert hætteglas indeholder 570 mg meropenemtrihydrat svarende til 500 mg vandfri meropenem.

Meropenem "Aptapharma" 1 g

Hvert hætteglas indeholder 1,14 g meropenemtrihydrat svarende til 1 g vandfri meropenem.

Meropenem "Aptapharma" 2 g

Hvert hætteglas indeholder 2,28 g meropenemtrihydrat svarende til 2 g vandfri meropenem.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på:

Hvert hætteglas Meropenem "Aptapharma" 500 mg indeholder 104 mg natriumcarbonat, svarende til 45 mg (1,96 mmol) natrium.

Hvert hætteglas Meropenem "Aptapharma" 1 g indeholder 208 mg natriumcarbonat, svarende til 90 mg (3,92 mmol) natrium.

Hvert hætteglas Meropenem "Aptapharma" 2 g indeholder 416 mg natriumcarbonat svarende til 180 mg (7,85 mmol) natrium.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Pulver til injektions-/infusionsvæske, opløsning

Hvidt til lysegult krystallinsk pulver. Opløsningen har en pH-værdi på 7,3 - 8,3.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

*Meropenem "Aptapharma" 500 mg og 1 g:*

Meropenem "Aptapharma" er indiceret til behandling af følgende infektioner hos voksne og børn over 3 måneder (se pkt. 4.4 og 5.1):

* Svær pneumoni, inklusive hospitals- og ventilatorassocieret pneumoni. Bronkopulmonale infektioner i forbindelse med cystisk fibrose
* Komplicerede urinvejsinfektioner
* Komplicerede intraabdominale infektioner
* Intra- og postpartum infektioner
* Komplicerede hud- og bløddelsinfektioner
* Akut bakteriel meningitis

Meropenem "Aptapharma" kan anvendes til håndteringen af patienter med neutropeni og feber, som mistænkes at være forårsaget af en bakteriel infektion.

Behandling af patienter med bakteriæmi, som opstår i forbindelse med, eller som formodes at være forbundet med, en af de ovennævnte infektioner.

Officielle retningslinjer vedrørende korrekt brug af antibiotika bør følges.

*Meropenem "Aptapharma" 2 g:*

Meropenem "Aptapharma" er indiceret til behandling af følgende infektioner hos voksne, børn over 3 måneder og unge (se pkt. 4.4 og 5.1):

* Bronkopulmonale infektioner i forbindelse med cystisk fibrose
* Akut bakteriel meningitis

Behandling af patienter med bakteriæmi, som opstår i forbindelse med, eller som formodes at være forbundet med, en af de ovennævnte infektioner.

Officielle retningslinjer vedrørende korrekt brug af antibiotika bør følges.

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

Tabellerne nedenfor foreskriver generelle doseringsanbefalinger.

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 bakteriearter (f.eks. *Enterobacteriaceae, Pseudomonas aeruginosa eller Acinetobacter* spp.) eller meget svære infektioner, kan en dosis på op til 2 g tre gange dagligt til voksne og unge, og en dosis på op til 40 mg/kg tre gange dagligt til børn være særlig hensigtsmæssig.

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

Voksne og unge

|  |  |
| --- | --- |
| **Infektion** | **Dosis, som skal administreres hver 8. time** |
| Svær pneumoni, inklusive hospitals- og ventilatorassocieret 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 |
| Patienter med neutropeni og feber | 1 g |

Meropenem give sædvanligvis som intravenøs infusion i løbet af cirka 15-30 minutter (se pkt. 6.2, 6.3 og 6.6).

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

Nedsat nyrefunktion

Dosis til voksne og unge skal justeres, når kreatininclearance er mindre end 51 ml/min., som vist nedenfor. Der er kun 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) | **Frekvens** |
| 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 nødvendige 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 kreatininclearance 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 antyder dog, at 20 mg/kg hver 8. time vil være passende (se pkt. 5.2).

*Børn fra 3 måneder til 11 år og med en kropsvægt optil 50 kg*

Det anbefalede dosisregime vises i tabellen nedenfor:

|  |  |
| --- | --- |
| **Infektion** | **Dosis, som skal administreres hver 8. time** |
| Svær pneumoni, inklusive hospitals- og ventilatorassocieret 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 |
| Patienter med neutropeni og feber | 20 mg/kg |

*Børn der vejer over 50 kg*

Voksendosis skal administreres.

Der er ingen erfaring med børn med nedsat nyrefunktion.

Administration

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

Efter rekonstitution er præparatet en klar farveløs til gul opløsning.

For instruktioner om rekonstitution/fortynding 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 carbapenemer.
* Svær overfølsomhed (f.eks. anafylaktisk reaktion, svær hudreaktion) i forbindelse med andre betalaktamantibiotika (f.eks. penicillin eller cephalosporin).

**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 carbapenem-antibiotikum baseret på sværhedsgraden af infektionen, prævalensen af resistens over for andre passende antibiotika og risikoen for selektion af carbapenemresistente bakterier.

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

Resistens hos *Enterobacteriaceae, Pseudomonas aeruginosa* og *Acinetobacter* spp. over for penemer varierer inden for Den Europæiske Union. Det anbefales, at de ordinerende læger tager højde for den lokale prævalens af resistens over for penemer hos disse bakterier.

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 betalaktamantibiotika.

Såfremt der opstår alvorlige allergiske reaktioner, skal behandlingen afbrydes, og passende forholdsregler tages.

Der er rapporteret om 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) hos patienter, der fik meropenem (se pkt. 4.8). Hvis der opstår tegn og symptomer, som tyder på disse reaktioner, skal meropenem straks seponeres og en alternativ behandling bør overvejes.

Antibiotika-associeret colitis

Der har været rapporteret om antibiotika-associeret colitis og pseudomembranøs colitis, som i sværhedsgrad har varieret fra milde til livstruende, for næsten alle antibiotika, herunder 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 behandling med meropenem og administration af specifik behandling for *Clostridum difficile* bør overvejes. Der bør ikke gives lægemidler, som hæmmer peristaltikken.

Krampeanfald

I sjældne tilfælde har der været rapporteret om krampeanfald i forbindelse med behandling med carbapenemer, inklusive 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 hos patienter med leversygdom: Hos patienter med leverlidelser i anamnesen skal leverfunktionen monitoreres under behandling med meropenem. Dosisjustering er ikke nødvendig (se pkt. 4.2).

Serokonversion af direkte antiglobulintest (Coombs-test)

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

Samtidig anvendelse af valproinsyre/natriumvalproat/valpromid

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

Meropenem "Aptapharma" indeholder natrium

*Meropenem "Aptapharma" 500 mg:* Dette lægemiddel indeholder 45 mg natrium pr. hætteglas, svarende til 2,3 % af den WHO anbefalede maksimale daglige indtagelse på 2 g natrium for en voksen.

*Meropenem "Aptapharma" 1 g:* Dette lægemiddel indeholder 90 mg natrium pr. hætteglas, svarende til 4,5 % af den WHO anbefalede maksimale daglige indtagelse på 2 g natrium for en voksen.

*Meropenem "Aptapharma" 2 g:* Dette lægemiddel indeholder 180 mg natrium pr. hætteglas, svarende til 9 % af den WHO anbefalede maksimale daglige indtagelse på 2 g natrium for en voksen.

Den maksimale daglige dosis af dette lægemiddel svarer til 27 % af den WHO anbefalede maksimale daglige indtagelse af natrium.

Meropenem "Aptapharma" 2 g anses for at have et højt indhold af natrium. Der skal således tages højde for dette hos personer, der er på en natrium- eller saltfattig diæt.

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

Der er ikke udført specifikke interaktionsstudier ud over studier med probenecid.

Probenecid konkurrerer med meropenem om aktiv tubulær sekretion og hæmmer derved den renale ekskretion af meropenem, hvorved eliminationshalveringstiden og plasmakoncentrationen af meropenem forøges. Samtidig administration af probenecid og meropenem kræver forsigtighed.

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 indhold af valproinsyre i blodet ved samtidig administration med carbapenemer, hvilket resulterede i, at valproatniveauet faldt med 60-100 % i løbet af cirka to dage. På grund af den hurtige virkning og omfanget af faldet, vurderes det, at det ikke er muligt at håndtere samtidig administration af valproinsyre/natriumvalproat/valpromid og carbapenemer, hvorfor dette skal undgås (se pkt. 4.4).

Orale antikoagulantia

Samtidig administration af antibiotika og warfarin kan forstærke den antikoagulerende effekt. Der har været rapporteret om mange tilfælde af forøget antikoagulerende effekt af orale antikoagulantia, herunder warfarin, hos patienter, der samtidig får antibakterielle lægemidler. Risikoen kan variere afhængig af den underliggende infektion samt patientens alder og generelle tilstand, hvorfor antibiotikummets bidrag til stigningen i INR (international normaliseret ratio) er svær 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 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

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

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

Som en sikkerhedsforanstaltning bør meropenem ikke anvendes under graviditet.

Amning

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

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning

Der er ikke foretaget undersøgelser af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Ved kørsel og betjening af maskiner skal der dog tages højde for, at der for meropenem er rapporteret om hovedpine, paræstesi og kramper.

**4.8 Bivirkninger**

Resumé af sikkerhedsprofilen

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

Bivirkningsrisiko i tabelform

I tabellen nedenfor er alle bivirkninger anført efter organklasse og hyppighed: Meget almindelig (≥ 1/10), almindelig (≥1/100 til <1/10), ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100), sjælden (≥1/10.000 til <1/1.000, meget sjælden (<1/10.000) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver enkelt hyppighedsgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste er anført først.

**Tabel 1**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Systemorganklasse** | **Hyppighed** | **Bivirkning** |
| Infektioner og parasitære sygdomme | Ikke almindelig | oral og vaginal candidiasis |
| Blod og lymfesystem | Almindelig  | trombocytose |
| Ikke almindelig | eosinofili, trombocytopeni, leukopeni, neutropeni, agranulocytose, hæmolytisk anæmi |
| Immunsystemet | Ikke almindelig | angioødem, anafylaksi (se pkt. 4.3 og 4.4) |
| Psykiske forstyrrelser | Sjælden | Delirium |
| Nervesystemet | Almindelig | Hovedpine |
| Ikke almindelig | Paræstesi |
| Sjælden | kramper (se pkt. 4.4) |
| Mave-tarm-kanalen | Almindelig | diarré, mavesmerter, opkastning, kvalme |
| Ikke almindelig | antibiotika-associeret colitis (se pkt. 4.4) |
| Lever og galdeveje | Almindelig | forhøjede transaminaser, forhøjet alkalisk fosfatase i blodet, forhøjet laktatdehydrogenase i blodet. |
| Ikke almindelig | forhøjet bilirubin i blodet |
| Hud og subkutane væv | Almindelig | udslæt, pruritus |
| Ikke almindelig | urticaria, toksisk epidermal nekrolyse, Stevens-Johnsons syndrom, erythema multiforme (se pkt. 4.4) |
| Ikke kendt | lægemiddelfremkaldt reaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS-syndrom), akut generaliseret eksantematøs pustulose (AGEP) (se pkt. 4.4) |
| Nyrer og urinveje | Ikke almindelig | forhøjet kreatinin i blodet, forhøjet urinstof i blodet |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | Almindelig  | inflammation, smerte |
| Ikke almindelig | tromboflebit, smerte på injektionsstedet |

Pædiatrisk population

Meropenem er godkendt til børn over 3 måneder. De begrænsede tilgængelige data giver ingen evidens for en øget risiko for bivirkninger hos børn. Alle indberetninger var i overensstemmelse med de hændelser, observeret hos 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 til

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 post-marketing erfaringer 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 skal overvejes.

Der sker en hurtig renal udskillelse hos patienter med normal nyrefunktion.

Meropenem og dens metabolit udskilles ved hæmodialyse.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antibakterielle midler til systemisk brug, carbapenemer, ATC-kode: J01DH02.

Virkningsmekanisme

Meropenem udøver baktericid 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-antibiotika er det vist, at tiden hvor meropenemkoncentrationen overstiger MIC (T>MIC), bedst korrelerer med effekten. I prækliniske modeller viste meropenem aktivitet, når plasmakoncentrationerne oversteg MIC for den inficerende organisme i cirka 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 til target PBP’er, (3) forøget ekspression af efflukspumpekomponenter og (4) produktion af betalaktamaser, som kan hydrolysere carbapenemer.

Lokaliserede klynger af infektioner forårsaget af carbapenemresistente bakterier har været rapporteret inden for den Europæiske Union.

Der er ikke nogen target-baseret krydsresistens mellem meropenem og grupperne quinoloner, aminoglykosider, makrolider og tetracykliner. Dog kan bakterier udvise resistens over for mere end en klasse antibiotika, når mekanismen omfatter impermeabilitet og/eller efflukspumper.

Grænseværdier

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

**EUCAST kliniske MIC-grænseværdier for meropenem (2021-01-01, v11.0)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Organisme** | **Følsomhed (S)**(mg/l) | **Resistens (R)**(mg/l) |
| *Enterobacteriaceae*  | ≤ 2  | > 8 |
| *Pseudomonas* spp*.* | ≤ 2  | > 8 |
| *Acinetobacter* spp. | ≤ 2  | > 8 |
| *Streptococcus gruppe* A, B, C og G  | note 4  | note 4  |
| *Streptococcus pneumoniae* (bortset fra meningitis)*1*  | ≤ 2  | > 2 |
| *Streptococcus pneumoniae* (meningitis)*2* | ≤ 0,25 | > 0,25 |
| *Streptokokker af Viridans-*gruppen | ≤ 2  | > 2 |
| *Enterococcus* spp. | -- | -- |
| *Staphylococcus* spp. | note 3  | note 3 |
| *Moraxella catarrhalis5* | ≤ 2  | > 2 |
| *Haemophilus influenzae* (bortset fra meningitis)*1* | ≤ 2  | > 2 |
| *Haemophilus influenzae* (meningitis)*2* | ≤ 0,25 | > 0,25 |
| *Neisseria meningitidis* (meningitis)*5*  | ≤ 0,25  | > 0,25 |
| Grampositive anaerober undtagen *Clostridium difficile* | ≤ 2  | > 8 |
| Gramnegative anaerober  | ≤ 2  | > 8 |
| *Listeria monocytogenes* | ≤ 0,25 | > 0,25 |
| Ikke-artsrelaterede grænseværdier  | ≤ 2  | > 8 |

1 Ikke for meningitis (Meropenem er det eneste carbapenem, der bruges mod meningitis).

2 Meropenem er det eneste carbapenem, der bruges mod meningitis.

3 Følsomheden af stafylokokker overfor carbapenemer er udledt af cefoxitinfølsomheden.

4 Følsomheden af streptococcus-grupperne A, B, C og G over for carbapenemer er udledt fra benzylpenicillinfølsomheden.

5 Isolater (ikke-følsomme) er sjældne eller endnu ikke rapporteret. Identifikation og antimikrobielle følsomhedstests af sådanne isolater skal gentages, og hvis resultatet bekræftes, skal isolatet sendes til et referencelaboratorium.

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

Prævalensen for erhvervet resistens kan variere afhængig af geografi og over tid for udvalgte arter, og lokal information om resistens er ønskværdig, specielt ved behandling af alvorlige infektioner. Hvis der er tvivl om anvendeligheden af præparatet på grund af den lokale resistensprævalens for visse typer af infektioner, bør der søges professionel rådgivning.

Nedenstående tabel med opstilling af patogener stammer fra 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 anaerober

*Clostridium perfringens*

*Peptoniphilus asaccharolyticus*

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

Gramnegative anaerober

*Bacteroides caccae*

*Bacteroides fragilis-*gruppe

*Prevotella bivia*

*Prevotella disiens*

**Arter for hvilke 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 pneumoniae*

$ Arter, som har vist naturlig intermediær følsomhed

£ Alle methicillinresistente stafylokokker er resistente over for meropenem

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

Snive og melioidose: Anvendelse af meropenem til mennesker er baseret på in vitro *B. mallei* og *B.* *pseudomallei* følsomhedsdata og på begrænsede humane data. Den behandlende læge skal følge nationale og/eller internationale konsensusdokumenter angående behandling af snive og melioidose.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Hos raske personer er den gennemsnitlige halveringstid 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 og 2 g infunderet over 30 minutter giver en gennemsnitlig Cmax-værdi på henholdsvis cirka 23, 49 og 115 μg/ml, svarende til AUC-værdier på 39,3; 62,3 og 153 μg.h/ml. Efter infusion over 5 minutter er Cmax-værdierne 52 og 112 μg/ml ved doser på henholdsvis 500 mg og 1 g. Der forekommer ikke akkumulering af meropenem ved administration af flere doser hver 8. time til personer med normal nyrefunktion.

Et klinisk forsøg med 12 patienter har vist sammenlignelige værdier for Cmax og halveringstid efter administration af meropenem 1 g hver 8. time efter operation for intraabdominal infektion, mens der sås et større fordelingsvolumen på 27 l.

Fordeling

Den gennemsnitlige plasmaproteinbinding for meropenem var cirka 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. Meropenem er vist at penetrere godt ind i forskellige kropsvæsker og væv: inklusive lunger, bronkiale sekreter, galde, cerebrospinalvæske, gynækologiske væv, hud, fascie, muskler og peritoneal ekssudat.

Biotransformation

Meropenem metaboliseres ved hydrolyse af betalaktam-ringen, 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 den administrerede 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 effekten af probenecid viser, at meropenem både undergår filtration og tubulær sekretion.

Nyreinsufficiens

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 (kreatininclearance < 2 ml/min) sammenlignet med raske personer (kreatininclearance > 80 ml/min). AUC for den mikrobiologisk inaktive "åben ring"-metabolit var også betydeligt forøget hos patienter med nedsat nyrefunktion. Dosisjustering anbefales til patienter med en moderat til svært nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2).

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

Leverinsufficiens

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

Voksne patienter

Farmakokinetiske forsøg med patienter har ikke vist nogle signifikante farmakokinetiske forskelle i forhold til raske personer med tilsvarende nyrefunktion. En populationsmodel udviklet ud fra data fra 79 patienter med intraabdominal infektion eller pneumoni, har vist, at det centrale volumen afhænger af vægt, kreatininclearance 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 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). Cirka 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 totale 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 plasma-clearance, som stemmer overens med den aldersassocierede reduktion i kreatininclearance samt en mindre reduktion i ikke-renalclearance. Der kræves ingen dosisjustering hos ældre patienter, med undtagelse af patienter med moderat til svært nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2).

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Dyrestudier indikerer, at meropenem tolereres godt af nyrerne. Der er kun set histologisk bevis for renal tubulær beskadigelse hos mus og hunde ved doser på 2 g/kg og derover ved en 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 med gnavere ved doser over 1 g/kg.

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

I studier på op til 6 måneder med gentagen dosering til hunde sås kun en mindre påvirkning inklusive et fald i røde blodcelleparametre.

Der var ikke tegn på mutagent potentiale i en konventionel serie af tests og heller ingen tegn på reproduktionstoksicitet inklusive teratogent potentiale i studier 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 dyrestudierne.

Meropenems eneste metabolit havde samme toksicitetsprofil i dyrestudier.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Natriumcarbonat

**6.2 Uforligeligheder**

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

**6.3 Opbevaringstid**

Meropenem "Aptapharma" 500 mg og 1 g

4 år

Efter rekonstitution

*Indgivelse ved intravenøs bolusinjektion*

En opløsning til bolusinjektion fremstilles ved at opløse lægemidlet i sterilt vand til injektionsvæsker til en slutkoncentration på 50 mg/ml.

Der er påvist kemisk og fysisk stabilitet for en klargjort opløsning til bolusinjektion i 3 timer ved temperaturer op til 25 °C eller i 12 timer i køleskab (2-8 °C).

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal præparatet anvendes straks, medmindre metoden til åbning/rekonstitution/fortynding udelukker risikoen for mikrobiologisk kontaminering.

Anvendes det rekonstituerede lægemiddel ikke straks, er opbevaringstid og -betingelser på brugerens eget ansvar.

*Indgivelse ved intravenøs infusion*

En opløsning til infusion fremstilles ved at opløse lægemidlet i enten 9 mg/ml (0,9 %) natriumchloridopløsning til infusion eller 50 mg/ml (5 %) glucoseopløsning (dextrose) til infusion til en slutkoncentration på 1 til 20 mg/ml.

Der er påvist kemisk og fysisk stabilitet for en klargjort opløsning til infusion med 9 mg/ml (0,9 %) natriumchloridopløsning i 6 timer ved temperaturer op til 25 °C eller i 24 timer i køleskab (2-8 °C).

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt bør præparatet anvendes straks, medmindre metoden til åbning/rekonstitution/fortynding udelukker risikoen for mikrobiologisk kontaminering.

Anvendes det rekonstituerede lægemiddel ikke straks, er opbevaringstid og -betingelser på brugerens eget ansvar.

Den rekonstituerede opløsning i 50 mg/ml (5 %) glucoseopløsning (dextrose) skal anvendes straks.

Meropenem "Aptapharma" 2 g

3 år

Efter rekonstitution

For en klargjort opløsning til infusion med 9 mg/ml (0,9 %) natriumchlorid er der påvist kemisk og fysisk stabilitet i:

* 3 timer ved temperaturer op til 25 °C og
* 24 timer ved opbevaring i køleskab (2-8 °C).

Den rekonstituerede opløsning i 50 mg/ml (5 %) glucoseopløsning (dextrose) skal anvendes straks.

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal præparatet anvendes straks, medmindre metoden til åbning/rekonstitution udelukker risikoen for mikrobiologisk kontaminering.

Anvendes det rekonstituerede lægemiddel ikke straks, er opbevaringstid og -betingelser på brugerens ejet ansvar.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares ved temperaturer under 30 °C.

Den rekonstituerede opløsning må ikke nedfryses.

Opbevaringsforhold efter rekonstitution/fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Meropenem "Aptapharma" 500 mg

Hvidt til lysegult krystallinsk pulver i et 20 ml, type-III, klart, farveløst hætteglas med prop (bromobutylgummi med en diameter på 20 mm) og lilla flip-off-hætte (fremstillet af plastik og aluminium).

Meropenem "Aptapharma" 1 g

Hvidt til lysegult krystallinsk pulver i et 20 ml, type-III, klart, farveløst hætteglas med prop (bromobutylgummi med en diameter på 20 mm) og grå flip-off-hætte (fremstillet af plastik og aluminium).

Lægemidlet fås i pakninger med 1 eller 10 hætteglas.

Meropenem "Aptapharma" 2 g

Hvidt til lysegult krystallinsk pulver i et 50 ml, type-I, klart, farveløst hætteglas med bromobutyl type-1 gummiprop og grøn flip-off-hætte (fremstillet af polypropylen og aluminium).

Lægemidlet fås i pakninger med 6 hætteglas.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Injektion

Meropenem, som skal bruges til intravenøs bolusinjektion, skal fortyndes med sterilt vand til injektionsvæsker.

Infusion

Ved intravenøs infusion kan hætteglasset med meropenem konstitueres direkte med

* 9 mg/ml (0.9 %) natriumchloridopløsning eller
* 50 mg/ml (5 %) glucoseopløsning (dextrose) til infusion.

Hvert hætteglas er kun til engangsbrug.

Klargøring og administration af opløsningen skal udføres med aseptiske standardteknikker.

Efter rekonstitution er præparatet en klar farveløs til gul opløsning.

Opløsningen skal rystes før brug. Opløsningerne skal inspiceres visuelt for partikler og misfarvning før administration. Brug kun hvis opløsningen er klar og farveløs til gul uden partikler.

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

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Apta Medica Internacional d.o.o.

Likozarjeva Ulica 6

1000 Ljubljana

Slovenien

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

500 mg: 71550

1 g: 71551

2 g: 71552

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

3. april 2025

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

-