

12. februar 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Meropenem "B. Braun", pulver og solvens til infusionsvæske, opløsning**

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

33113

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Meropenem "B. Braun"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Meropenem "B. Braun" 500 mg

Hver to-kammerpose indeholder meropenemtrihydrat svarende til 500 mg vandfri meropenem.

Efter rekonstitution indeholder opløsningen 10 mg/ml meropenem.

Meropenem "B. Braun" 1 g

Hver to-kammerpose indeholder meropenemtrihydrat svarende til 1 g vandfri meropenem.

Efter rekonstitution indeholder opløsningen 20 mg/ml meropenem.

*Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på:*

Den totale mængde af natrium per to-kammerpose er som følger:

|  |  |
| --- | --- |
| Meropenem "B. Braun" styrke | Natriummængde per to-kammerpose |
| 500 mg | 245 mg |
| 1 g | 290 mg |

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Pulver og solvens til infusionsvæske, opløsning

Før rekonstitution indeholder to-kammerposen et hvidt til lysegult pulver og en klar, farveløs opløsning.

Efter rekonstitution er den klare, farveløse opløsning isosmotisk med pH 7,3 ‑ 8,3.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Meropenem "B. Braun" er indiceret til behandling af følgende infektioner hos voksne og børn på 3 måneder og derover (se pkt. 4.4 og 5.1):

* Alvorlig 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 meningit

Meropenem "B. Braun" kan anvendes til håndtering af patienter med neutropeni og feber, der formodes at være forårsaget af en bakteriel infektion.

Behandling af patienter med bakteriæmi, der 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 bakterier (f.eks. *Enterobacteriaceae, Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter* spp.) eller meget alvorlige 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** |
| Alvorlig 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 1g |
| Komplicerede hud- og bløddelsinfektioner | 500 mg eller 1 g |
| Akut bakteriel meningitis | 2 g |
| Patienter med neutropeni og feber | 1 g |

*Nedsat nyrefunktion*

Dosis til voksne og unge skal justeres, når kreatinin-clearance 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.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Kreatinin-clearance (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 fornødne dosis bør administreres efter en afsluttet hæmodialyse.

Dosisanbefalinger er ikke fastlagt for patienter, som får peritonealdialyse.

*Nedsat leverfunktion*

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

*Dosis til ældre patienter*

Dosisjustering er ikke nødvendig hos ældre med normal nyrefunktion eller kreatinin-clearance 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 op til 50 kg*

Det anbefalede dosisregime vises i tabellen nedenfor:

|  |  |
| --- | --- |
| **Infektion** | **Dosis, som skal administreres hver 8. time** |
| Alvorlig 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

Intravenøs infusion.

Meropenem "B. Braun" gives sædvanligvis som intravenøs infusion over cirka 15-30 minutter (se pkt. 6.2, 6.3 og 6.6). Alternativt kan doser op til 20 mg/kg eller 1 g gives som 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 eller af en dosis på 2 g til voksne som intravenøs bolusinjektion. Forlænget infusion (dvs. 0,5-2 g meropenem infuderet over 3 timer) kan benyttes ved mindre følsomme bakterier for at opnå en højere værdi af T>MIC.

For instruktioner om rekonstituering 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. anafylaktisk reaktion, svær 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 egnede antibiotika og risikoen for selektion af carbapenemresistente bakterier.

Resistens hos *Enterobacteriaceae, Pseudomonas aeruginosa og Acinetobacter* spp.

Resistensen hos *Enterobacteriaceae, Pseudomonas aeruginosa, 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 betalaktamantibiotika har der været rapporteret om 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 betalaktamantibiotika, kan 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 har været rapporteret om alvorlige kutane bivirkninger, såsom 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 eller symptomer, som tyder på disse reaktioner, skal meropenem straks seponeres, og en alternativ behandling skal 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, 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 meropenembehandlingen 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 leverfunktionen

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 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). Andre antibiotika bør overvejes som alternativ til carbapenemer. Hvis administration af carpabenem er nødvendig, er det berettiget at monitorere koncentrationen af valproate, når kombinationsterapi med carbapenem-valproinsyre benyttes, især ved påbegyndelse eller seponering af carpanemer.

Meropenem "B. Braun" indeholder natrium

Meropenem "B. Braun" 500 mg

Dette lægemiddel indeholder 245 mg natrium per pose, svarerende til 12,3 % af den af WHO anbefalede maksimale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

Meropenem "B. Braun" 1 g

Dette lægemiddel indeholder 290 mg natrium per pose, svarerende til 14,5 % af den af WHO anbefalede maksimale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

**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. Det anbefales at undgå samtidig administration af meropenem med probenecid.

Der har været rapporteret om nedsat serumvalproatniveauer ved samtidig administration af carbapenemlægemidler, hvilket resulterede i, at valproatniveauet faldt 60 - 100 % i løbet af cirka to dage. På grund af den hurtige virkning og størrelsen heraf, vurderes det, at det ikke er muligt at håndtere samtidig administration af valproat 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 effekt af orale antikoagulantia, inklusive 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 kun en begrænset mængde data for anvendelse af meropenem til gravide kvinder. Dyreforsøg indikerer ikke direkte eller indirekte skadelige virkninger på reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Som en sikkerhedsforanstaltning bør meropenem ikke anvendes til gravide.

Amning

Der er rapporteret om udskillelse af små mængder meropenem i modermælk. Meropenem "B. Braun" bør ikke anvendes til ammende kvinder, medmindre den potentielle fordel for moderen berettiger den potentielle risiko for barnet.

Fertilitet

Der foreligger ingen data vedrørende meropenems effekt på fertiliteten hos mennesker. Reproduktionsstudier med dyr har ikke vist nogen effekt på fertiliteten.

**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. Når der føres motorkøretøj eller betjenes maskiner, skal der dog tages højde for, at der er rapporteret om hovedpine, paræstesi og kramper ved brug af meropenem.

**4.8 Bivirkninger**

Oversigt over 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 meropenembivirkninger relateret til laboratorieværdier var trombocytose (1,6 %) og forhøjede leverenzymer (1,5 – 4,3 %).

Tabuleret risiko for bivirkninger

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 frekvensgruppe 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 | Paræstesier |
| Sjælden | Kramper (se pkt. 4.4) |
| Mave-tarm-kanalen | Almindelig | Diarré, opkastning, kvalme, mavesmerter |
| 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 | Lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS-syndrom), akut generaliseret eksantematøs pustulose (se pkt. 4.4) |
| Nyrer og urinveje | Ikke almindelig | Forhøjet serumkreatinin, forhøjet urinstof i blodet |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | Almindelig | Inflammation, smerte |
| Ikke almindelig | Tromboflebitis, smerte på injektionsstedet |

Pædiatrisk population

Meropenem "B. Braun" er godkendt til børn over 3 måneder. Der er ingen tegn på en øget risiko for bivirkninger hos børn baseret på de begrænsede tilgængelige data. Alle indrapporteringer var i overensstemmelse med de observerede hændelser i den voksne befolkning.

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 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 bør 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.

**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 betalaktamantibiotika er det vist, at den tid, 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, 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 prøver i henhold til European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) er opstillet nedenfor.

EUCAST’s kliniske MIC grænseværdier for meropenem (2023-04, v 13.0)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Organisme** | **Følsom (S)**  **(mg/l)** | **Resistent (R)**  **(mg/l)** |
| *Enterobacterales* (andre infektioner endmeningitis) | ≤ 2 | > 8 |
| *Enterobacterales* (meningitis) | ≤ 2 | > 2 |
| *Pseudomonas aeruginosa* (andre infektioner end meningitis) | ≤ 2 | > 8 |
| *Anden Pseudomonas end P. aeruginosa* (andre infektioner end meningitis) | ≤ 2 | > 8 |
| *Psedomonas aeruginosa* (meningitis) | ≤ 2 | > 2 |
| *Acinetobacter* spp. (andre infektioner end meningitis) | ≤ 2 | > 8 |
| *Acinetobacter spp.* (meningitis) | ≤ 2 | > 2 |
| *Streptococcus spp. (gruppe A, B, C, G)* | Note 1 | Note 1 |
| *Streptococcus penumoniae* (andre infektioner end meningitis) | ≤ 2 | > 2 |
| *Streptococcus Pneumoniae* (meningitis*)* | ≤ 0,25 mg/l | > 0,25 mg/l |
| *Staphylococcus* spp*.* | Note 2 | Note 2 |
| *Haemophilus influenzae* (andre infektioner endmeningitis) | ≤ 2 | > 2 |
| *Haemophilus influenzae* (meningitis) | > 0,25 mg/l | > 0,25 mg/l |
| *Moraxella catarrhalis3* | ≤ 2 | > 2 |
| *Neisseria meningitidis* (alle infektioner)3,5 | ≤ 0,25 | > 0,25 |
| *Bacteroides spp.* | ≤ 1 mg/l 4 | > 1 mg/l 4 |
| *Prevotella spp.* | ≤ 0,25 mg/l | > 0,25 mg/l |
| *Fusobacterium necrophorum* | ≤ 0,03 mg/l | > 0,03 mg/l |
| *Clostridium perfringens* | ≤ 0,125 mg/l | > 0,125 mg/1 |
| *Cutisbacterium acnes* | ≤ 0,125 mg/l | > 0,125 mg/l |
| Ikke-artsrelaterede grænseværdier | ≤ 2 | > 8 |

1 Følsomheden af streptococcus gruppe A, B, C og G over for carbapenemer udledt af følsomheden over for benzylpenicillin.

2 Følsomheden af stafylokokker overfor carbapenemer er udledt af cefoxitinfølsomheden.

3 Resistente isolater er sjældne eller endnu ikke rapporteret. Identifikation og antimikrobielle følsomhedstests af sådanne isolater skal bekræftes, og isolatet sendes til et referencelaboratorium.

4 Grænseværdien for inhiberingszonen for meropenem (S >=28 mm, R <28 mm) detekterer al cfiA(genet for carbapenemase)-formidlet carbapenem-resistens i *Bacteroides fragilis.* Nogle isolater med en MIC på 1 mg/l kan indeholde cfiA-genet.

5 Grænseværdier for svære N. meningitidis systemiske infektioner (meningitis med eller uden septikæmi) er kun blevet bestemt for meropenem.

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 nogle infektioner, bør der søges professionel rådgivning.

Nedenstående tabel med opstilling af patogener stammer fra klinisk erfaring og terapeutiske retningslinjer.

Almindeligt følsomme arter

Gram-positive aerober

*Enterococcus faecalis*$

*Staphylococcus aureus* (methicillinfølsomme)£

*Staphylococcus* arter (methicillinfølsomme) inklusive *Staphylococcus epidermidis*

*Streptococcus agalactiae* (gruppe B)

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

*Streptococcus pneumoniae*

*Streptococcus pyogenes* (gruppe A)

Gram-negative 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*

Gram-positive anaerober

*Clostridium perfringens*

*Peptoniphilus asaccharolyticus*

*Peptostreptococcus* arter (inklusive *P. micros, P anaerobius, P. magnus*)

Gram-negative anaerober

*Bacteroides caccae*

*Bacteroides fragilis* gruppen

*Prevotella bivia*

*Prevotella disiens*

Arter for hvilke erhvervet resistens kan være et problem

Gram-positive aerober

*Enterococcus faecium*$†

Gram-negative aerober

*Acinetobacter* arter

*Burkholderia cepacia*

*Pseudomonas aeruginosa*

Arveligt resistente organismer

Gram-negative aerober

*Stenotrophomonas maltophilia*

*Legionella* arter

Andre mikroorganismer

*Chlamydophila pneumoniae*

*Chlamydophila psittaci*

*Coxiella burnetii*

*Mycoplasma pneumoniae*

$ 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 melioidose: Brugen af meropenem til mennesker er baseret på *in vitro* følsomhedsdata for *B.mallei* og *B. pseudomallei* og på begrænsede data fra mennesker. Behandlende læger henvises til de nationale og/eller internationale konsensusdokumenter vedrørende behandlingen af snive og melioidose.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

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 g og 2 g infunderet i løbet af 30 minutter giver en gennemsnitlig Cmax-værdi på cirka 23, 49 og 115 μg/ml henholdsvis, svarende til AUC-værdier på 39,3, 62,3 og 153 μgh/ml. Efter infusion i løbet af 5 minutter er Cmax-værdierne henholdsvis 52 og 112 μg/ml ved doser på 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 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 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 den indgivne 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 (kreatinin-clearance 33 ‑ 74 ml/min), 5 gange hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatinin-clearance 4 ‑ 23 ml/min) og 10 gange hos hæmodialysepatienter (kreatinin-clearence <2 ml/min) sammenlignet med raske personer (kreatinin‑clearence >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 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 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, 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 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 meropenem­clearance 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 meningit 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 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 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Dyreforsøg 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 enkelt administration og hos aber ved 500 mg/kg i et 7-dages studie.

Meropenem tolereres generelt godt af centralnervesystemet. Der blev set påvirkning i akutte toksicitetsstudier i 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 undersøgelser 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 dyrestudier.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Solvens

Natriumchlorid

Vand til injektionsvæsker

Pulver

Natriumcarbonat, vandfri

**6.2 Uforligeligheder**

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler.

**6.3 Opbevaringstid**

Opbevaringstid før rekonstituering

2 år

Opbevaringstid efter rekonstituering

Det rekonstituerede produkt er kun beregnet til engangsbrug.

Den kemiske og fysiske brugsstabilitet er blevet påvist i 3 timer ved 25°C eller 24 timer ved 2 - 8 °C. Fra et mikrobiologisk synspunkt bør produktet straks anvendes, medmindre åbnings og rekonstitutionsmetoden udelukker risiko for kontaminering med mikroorganismer. Såfremt lægemidlet ikke anvendes straks, er opbevaringstid og -forhold efter anbrud brugerens eget ansvar.

Opbevaringstid efter første åbning

Den åbnede to-kammerpose skal anvendes straks.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

Den rekonstituerede opløsning må ikke nedfryses.

Opbevaringsforhold efter rekonstituering af lægemidlet, se pkt. 6.3.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Meropenem "B. Braun" er pakket i farveløse flerlags-plastposer med to kamre bestående af PET/Alu/polypropylen etylen copolymer og termoplastisk gummi (latexfri, PVC-fri og DEHP-fri) med en sætport. Den ene side af posen er uigennemsigtig, den anden side gennemsigtig.

Meropenem "B. Braun" 500 mg:

En to-kammerpose indeholder 570 mg pulver og 50 ml steril natriumchloridopløsning.

Meropenem "B. Braun" 1 g:

En to-kammerpose indeholder 1140 mg pulver og 50 ml steril natriumchloridopløsning.

To-kammerposerne er pakket i æsker med 24 enheder.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Dæk ikke noget af foliestrimlen med patientetiket.

Må ikke bruges i serieforbindelser.

Kassér posen, hvis foliestrimlen på posen er beskadiget.

Fjern først foliestrimlen, når lægemidlet skal bruges.

Kontroller lægemidlet visuelt inden rekonstitution. Opløsningen må kun anvendes, hvis den er klar, farveløs og uden synlige partikler.

Vejledning for rekonstitution af Meropenem "B. Braun" to-kammerpose

1. Løs sideforsegling og fold beholderen ud
2. Fjern foliestrimlen fra pulverkammeret.
3. Fold beholderen lige under solvensmærket og klem posen indtil forsegling mellem solvens og pulver brydes.
4. Ryst blandingen af solvens og pulver indtil pulveret er helt opløst.
5. Undersøg den rekonstituerede opløsning visuelt med hensyn til partikler. Opløsningen må kun anvendes, hvis den er klar, farveløs og uden synlige partikler.
6. Klem den foldede beholder lige under opløsningsmærket for at bryde den anden forsegling således at væsken har frit løb til porten.
7. Fjern folien, som dækker infusionsporten og indsæt et sterilt infusionssæt. Hæng posen op på et infusionsstativ.

|  |  |
| --- | --- |
| 1. Løs sideforseglingen og fold beholderen ud | 2. Fjern foliestrimlen fra pulverkammeret |
| DK_01 | DK_02 |

|  |  |
| --- | --- |
| 3. Fold beholderen for at bryde den første forsegling. | 6. Klem den foldede beholder og bryd den anden forsegling. |
|  |  |

|  |  |
| --- | --- |
| 7. Fjern folien, som dækker infusionsporten |  |
| DK_07 |  |

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

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

B. Braun Melsungen AG

Carl-Braun-Straße 1

34212 Melsungen

Tyskland

**Repræsentant**

B. Braun Medical A/S

Dirch Passers Allé 27, 3. sal

2000 Frederiksberg

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

500 mg: 68279

1 g: 68280

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

12. februar 2024

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

-