

27. oktober 2023

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

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

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

32559

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Meropenem "Kalceks"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Meropenem "Kalceks" 500 mg

Hvert hætteglas indeholder meropenemtrihydrat svarende til 500 mg meropenem.

Meropenem "Kalceks" 1 g

Hvert hætteglas indeholder meropenemtrihydrat svarende til 1 g meropenem.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Meropenem "Kalceks" 500 mg: Hvert hætteglas indeholder ca. 45 mg natrium (som natriumcarbonat).

Meropenem "Kalceks" 1 g: Hvert hætteglas indeholder ca. 90 mg natrium (som natriumcarbonat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Pulver til injektions-/infusionsvæske, opløsning

Hvidt til lysegult pulver.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

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

* Alvorlig pneumoni, inklusive nosokomiel og ventilatorassocieret pneumoni
* Bronkopulmonale infektioner ifm. cystisk fibrose
* Komplicerede urinvejsinfektioner
* Komplicerede intraabdominale infektioner
* Intra- og postpartum infektioner
* Komplicerede hud- og bløddelsinfektioner
* Akut bakteriel meningit

Meropenem "Kalceks" kan anvendes til behandling af patienter med neutropeni med feber, som formodes at være forårsaget af en bakteriel infektion.

Behandling af patienter med bakteriæmi, der forekommer samtidig med eller formodes at være relateret til nogen af ovenstående infektioner.

Lokale retningslinjer vedrørende korrekt brug af antibiotika skal tages i betragtning.

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

Nedenstående tabeller angiver generelle anbefalinger for dosering.

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

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 kan være særligt passende ved behandling af visse typer infektioner, såsom infektioner forårsaget af mindre modtagelige bakteriearter (såsom *Enterobacteriaceae, Pseudomonas aeruginosa* eller *Acinetobacter* spp.) eller meget alvorlige infektioner.

Ved behandling af patienter med nyreinsufficiens er yderligere overvejelser angående dosis nødvendige (se Tabel 2 nedenfor).

*Voksne og unge*

**Tabel 1. Generelle dosisanbefalinger**

|  |  |
| --- | --- |
| **Infektion** | **Dosis som skal administreres hver 8. time** |
| Alvorlig pneumoni, inklusive nosokomiel og ventilator-associeret pneumoni | 500 mg eller 1 g |
| Bronkopulmonale infektioner ifm. 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 meningit | 2 g |
| Behandling af febrile neutropene patienter | 1 g |

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

Alternativt kan doser op til 1 g gives som intravenøs bolusinjektion i løbet af 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 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.

**Tabel 2. Dosisanbefalinger til patienter med nedsat nyrefunktion**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Kreatinin-clearance (ml/min)** | **Dosis (baseret på dosisenheder i området 500 mg eller 1 g eller 2 g, se ovenstående tabel)** | **Hyppighed** |
| 26‑50 | en dosisenhed | hver 12. time |
| 10‑25 | en halv dosisenhed | hver 12. time |
| <10 | en halv dosisenhed | hver 24. time |

Meropenem udskilles ved hæmodialyse og hæmofiltration. Den fornødne dosis skal administreres efter en afsluttet hæmodialyse.

Der er ingen fastlagte dosisanbefalinger for patienter, der får peritonealdialyse.

*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 kreatinin-clearance over 50 ml/min.

*Pædiatrisk population*

*Børn under 3 måneder*

Meropenems sikkerhed og virkning 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*

De anbefalede dosisregimer er vist i Tabel 3 nedenfor:

**Tabel 3. Dosisanbefalinger for børn fra 3 måneder til 11 år og med en kropsvægt op til 50 kg**

|  |  |
| --- | --- |
| **Infektion** | **Dosis som skal administreres hver 8. time** |
| Alvorlig pneumoni, inklusive nosokomiel og ventilator-associeret pneumoni | 10 eller 20 mg/kg |
| Bronkopulmonale infektioner ifm. 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 meningit | 40 mg/kg |
| Behandling af febrile neutropene patienter | 20 mg/kg |

*Børn der vejer over 50 kg*

Voksendosis skal administreres.

Der er ingen erfaring med børn med nedsat nyrefunktion.

Administration

Meropenem gives sædvanligvis som intravenøs infusion i løbet af cirka 15-30 minutter (se pkt. 6.2, 6.3 og 6.6). Alternativt kan meropenem-doser op til 20 mg/kg 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 som intravenøs bolusinjektion.

For vejledning 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 carbapenem-antibiotika.

Svær overfølsomhed (fx anafylaktisk reaktion, svær hudreaktion) i forbindelse med andre betalaktam-antibiotika (fx penicilliner eller cefalosporiner).

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Valg af meropenem til behandling af individuelle patienter skal 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 carbapenem-resistente bakterier.

*Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* og *Acinetobacter* spp. resistens

Resistens over for antibiotika til *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* og *Acinetobacter* spp. varierer inden for Den Europæiske Union. Ordinerende læger rådes til at tage højde for den lokale forekomst af disse bakteriers resistens over for penem-antibiotika.

Overfølsomhedsreaktioner

Som for alle betalaktam-antibiotika har der været indberettet svære overfølsomheds­reaktioner, og til tider med dødelig udgang (se pkt. 4.3 og 4.8).

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

Såfremt der opstår alvorlige allergiske reaktioner, skal behandlingen seponeres, og passende forholdsregler tages. Der er indberettet svære kutane bivirkninger (SCAR), 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 får meropenem (se pkt. 4.8). Hvis der opstår tegn og symptomer, der tyder på disse reaktioner, skal meropenem straks seponeres, og en alternativ behandling skal overvejes.

Antibiotika-associeret colitis

Der har været indberettet 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 meropenem-behandlingen og administration af specifik behandling for *Clostridioides difficile* skal overvejes. Der må ikke gives lægemidler, som hæmmer peristaltikken.

Krampeanfald

I sjældne tilfælde har der været indberetninger om krampeanfald i forbindelse med behandling med carbapenemer, inklusive meropenem (se pkt. 4.8).

Monitorering af leverfunktion

Leverfunktionen skal monitoreres nøje under behandling med meropenem pga. risikoen for levertoksicitet (nedsat leverfunktion med kolestase og cytolyse) (se pkt. 4.8).

Patienter med leversygdom: Hos patienter med leversygdomme i anamnesen 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 med valproinsyre/natriumvalproat/valpromid

Samtidig brug af meropenem og valproinsyre/natriumvalproat/valpromid frarådes (se pkt. 4.5).

Hjælpestoffer

Meropenem "Kalceks" 500 mg: Dette lægemiddel indeholder ca. 45 mg natrium pr. hætteglas, svarende til 2,25 % af den WHO anbefalede maksimale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

Meropenem "Kalceks" 1 g: Dette lægemiddel indeholder ca. 90 mg natrium pr. hætteglas, svarende til 4,5 % af den 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 ekskretion, 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 indberettet nedsat serumvalproatniveauer ved samtidig administration med carbapenem-lægemidler, hvilket resulterede i, at valproat-niveauet faldt 60-100 % i løbet af ca. to dage. På grund af den hurtige virkning og størrelsen heraf, vurderes det, at det ikke er muligt at håndtere samtidig administration af valproinsyre/natriumvalproat/valpro­mid og carbapenemer, og det skal derfor undgås (se pkt. 4.4).

*Orale antikoagulantia*

Samtidig administration af antibiotika og warfarin kan forøge den antikoagulerende virkning. Der har været indberettet mange tilfælde af forøget antikoagulerende virkning 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.

Dyreforsøg indikerer ikke direkte eller indirekte skadelige virkninger med hensyn til reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Som en sikkerhedsforanstaltning må meropenem ikke anvendes til gravide.

Amning

Der er indberetninger om, at små mængder meropenem udskilles i modermælk. Meropenem må ikke anvendes til ammende kvinder, medmindre den potentielle fordel for moderen berettiger 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 indflydelsen på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Ved kørsel og betjening af maskiner skal det dog tages i betragtning, at der er indberettet hovedpine, paræstesi og krampeanfald for meropenem.

**4.8 Bivirkninger**

I en gennemgang af 4,872 patienter med 5,026 meropenem-behandlinger var de mest almindeligt indberettede bivirkninger diarré (2,3 %), udslæt (1,4 %), kvalme/opkastning (1,4 %) og inflammation på injektionsstedet (1,1 %). De mest almindeligt indberettede meropenem-bivirkninger relateret til laboratorieværdier var trombocytose (1,6 %) og forhøjede leverenzymer (1,5-4,3 %).

*Skematisk oversigt over bivirkninger*

I nedenstående tabel 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), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver enkelt hyppighedsgruppe er bivirkningerne opstillet efter sværhedsgrad.

**Tabel 4. Bivirkninger**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Systemorganklasse** | **Hyppighed** | **Bivirkning** |
| Infektioner og parasitære sygdomme | Ikke almindelig | Oral og vaginal candidiasis |
| Blod og lymfesystem | Almindelig | Trombocytæmi |
| 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 | Krampeanfald (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, kløe |
| 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 blodkreatinin, forhøjet blodurinstof |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | Almindelig | Inflammation, smerter |
| Ikke almindelig | Tromboflebitis, smerte på injektionsstedet |

*Pædiatrisk population*

Meropenem er godkendt til børn over 3 måneder. Der er ikke evidens for en øget risiko for bivirkninger hos børn baseret på de begrænsede tilgængelige data. Alle indberetninger var konsistente med bivirkninger 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 markedsføring 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 (se pkt. 5.2). Meropenem og dens metabolit udskilles ved hæmodialyse.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

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

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-antibiotika er det vist, at tiden, hvor meropenem-koncentrationen overstiger MIC (T>MIC), bedst korrelerer med virkningen. 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;
4. produktion af betalaktamaser, som kan hydrolysere carbapenemer.

Lokaliserede klynger af infektioner forårsaget af carbapenem-resistente bakterier har været indberettet inden for Den Europæiske Union.

Der er ikke nogen target-baseret krydsresistens mellem meropenem og grupperne quinoloner, aminoglykosider, makrolider og tetracykliner. Bakterier kan dog udvise resistens over for mere end én klasse antibiotika, når mekanismen omfatter impermeabilitet og/eller en efflukspump(er).

Grænseværdier

Kliniske grænseværdier for MIC-prøver iht. EUCAST (European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing) er opstillet nedenfor.

**Tabel 5. EUCAST kliniske MIC-grænseværdier for meropenem (2022-01-01, v 12.0)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Organisme** | **Følsomhed (S)**  **(mg/l)** | **Resistens (R)**  **(mg/l)** |
| *Enterobacteriales* (andre indikationer end meningitis) | ≤ 2 | > 8 |
| *Enterobacteriales* (meningitis) | ≤ 2 | > 2 |
| *Pseudomonas* spp., *P. aeruginosa*(andre indikationer end meningitis) | ≤ 2 | > 8 |
| *P. aeruginosa* (meningitis) | ≤ 2 | > 2 |
| *Acetinobacter* spp. (andre indikationer end meningitis) | ≤ 2 | > 8 |
| *Acinetobacter* spp. (meningitis) | ≤ 2 | > 2 |
| *Staphylococcus* spp. | note1 | note1 |
| *Enterococcus* spp. | -- | -- |
| *Streptococcus* gruppe A, B, C, G | note2 | note2 |
| *Streptococcus pneumoniae* (andre indikationer end meningitis) | ≤ 2 | > 2 |
| *Streptococcus pneumoniae* (meningitis) | ≤ 0,25 | > 0,25 |
| *Viridans* gruppe *streptococci* | ≤ 2 | > 2 |
| *Haemophilus influenzae* (andre indikationer end meningitis) | ≤ 2 | > 2 |
| *Haemophilus influenzae*(meningitis) | ≤ 0,25 | > 0,25 |
| *Moraxella* *catarrhalis*3 | ≤ 2 | > 2 |
| *Neisseria gonorrhoeae* | Utilstrækkelig evidens | Utilstrækkelig evidens |
| *Neisseria meningitidis*3,4 | ≤ 0,25 | > 0,25 |
| *Bacteroides* spp.5 | ≤ 1 | > 1 |
| *Prevotella* spp. | ≤ 0,25 | > 0,25 |
| *Fusobacterium necrophorum* | ≤ 0,03 | > 0,03 |
| *Clostridium perfringens* | ≤ 0,125 | > 0,125 |
| *Cutibacterium acnes* | ≤ 0,125 | > 0,125 |
| *Listeria monocytogenes* | ≤ 0,25 | > 0,25 |
| *Aerococcus sanguinicola* og *urinae* | ≤ 0,25 | > 0,25 |
| *Kingella kingae* | ≤ 0,03 | > 0,03 |
| *Achromobacter xylosoxidans* | ≤ 1 | > 4 |
| *Vibrio* spp. | ≤ 0,5 | > 0,5 |
| *Bacillus* spp. (undtagen *B. antracis*) | ≤ 0,25 | > 0,25 |
| *Burkholderia pseudomallei* | ≤ 2 | > 2 |
| Ikke-artsrelaterede grænseværdier | ≤ 2 | > 8 |

1 Stafylokokkers følsomhed over for carbapenemer er udledt af cefoxitin-følsomheden.

2 Streptococcus gruppe A, B, C og Gs følsomhed over for carbapenemer er udledt af benzylpenicillin-følsomheden.

3 Resistente isolater er meget sjældne eller endnu ikke indberettet. Identifikation og antimikrobielle følsomhedstests af sådanne isolater skal gentages, og hvis resultatet bekræftes, skal isolatet sendes til et referencelaboratorium.

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

5 Nogle isolater med en MIC på 1 mg/l kan have *cfiA* genet.

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

Prævalensen for erhvervet resistens kan variere afhængig af geografi 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, skal 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* (methicillin-følsom)£

*Staphylococcus* arter (methicillin-følsomme) inklusive *Staphylococcus epidermidis*

*Streptococcus agalactiae* (Gruppe B)

*Streptococcus milleri* gruppe (*S. anginosus, S. constellatus,* og *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 anerober

*Clostridium perfringens*

*Peptoniphilus asaccharolyticus*

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

Gram-negative anerober

*Bacteroides caccae*

*Bacteroides fragilis* gruppen

*Prevotella bivia*

*Prevotella disiens*

**Arter for hvilke erhvervet resistens kan være et problem**

Gram-positive aerobe

*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 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 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 liter), og den gennemsnitlige clearance er 287 ml/min ved 250 mg faldende til 205 ml/min ved 2 g. Doser på 500, 1000 og 2000 mg infunderet i løbet af 30 minutter giver en gennemsnitlig Cmax-værdi på hhv. ca. 23, 49 og 115 μg/ml, svarende til AUC-værdier på 39,3, 62,3 og 153 μg.h/ml. Efter infusion i løbet af 5 minutter er Cmax-værdierne 52 og 112 μg/ml ved doser på hhv. 500 og 1000 mg. 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, der blev behandlet med meropenem 1000 mg hver 8. time efter operation for intraabdominal infektion, har vist sammenlignelige værdier for Cmax og halveringstid, mens der sås et større fordelingsvolumen på 27 liter.

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. 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; ca. 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 probenecids virkning viser, at meropenem både undergår filtration og tubulær sekretion.

Nyreinsufficiens

Nedsat nyrefunktion resulterer i højere AUC og en længere halveringstid for meropenem. Der var AUC-forøgelser på 2,4‑gange hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion (CrCL 33-74 ml/min), 5‑gange hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (CrCL 4-23 ml/min) og 10‑gange hos hæmodialysepatienter (CrCL <2 ml/min) sammenlignet med raske personer (CrCL >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 ca. 4 gange højere end hos patienter med anuri.

Leverinsufficiens

En undersøgelse af med patienter med alkoholisk cirrose har vist, at leversygdom ikke har nogen indvirkning på meropenems farmakokinetik efter gentagne doser.

Voksne

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, 1.000 og 2000 mg. 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. Meropenem-koncentrationer 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 populations PK 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 kreatinin-clearance samt en mindre reduktion i non-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 2000 mg/kg og derover ved en eller flere administration(er) 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 1000 mg/kg. Den i.v. LD50 for meropenem er større end 2000 mg/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 dyreforsøg.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Natriumcarbonat

**6.2 Uforligeligheder**

Dette lægemiddel må ikke anvendes samtidig med andre lægemidler, med undtagelse af dem, der er nævnt i pkt. 6.6.

**6.3 Opbevaringstid**

4 år

*Intravenøs bolusinjektion*

De rekonstituerede opløsninger til intravenøs injektion skal anvendes straks. Tidsintervallet fra påbegyndelse af rekonstituering og til afslutning af den intravenøse injektion må ikke overstige en time.

*Intravenøs infusion*

Den rekonstituerede opløsning skal fortyndes umiddelbart efter rekonstituering. Tidsintervallet fra påbegyndelse af rekonstituering og til afslutning af den intravenøse infusion må ikke overstige en time.

Den rekonstituerede opløsning må ikke fryses.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

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

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Klart glas hætteglas med gummiprop af bromobutyl med aluminiumsforsegling og violet (500 mg)/grå (1 g) flip-off plastikhætte. Hætteglassene er pakket i yderkarton.

Pakningsstørrelser: 1 eller 10 hætteglas.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Hvert hætteglas er kun til engangsbrug.

Klargøring og administration skal foregå efter aseptiske standardteknikker.

*Intravenøs bolusinjektion*

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

Rekonstitutionstiden er ikke mere end 2 minutter.

*Intravenøs infusion*

Til intravenøs infusion kan meropenem hætteglas rekonstitueres direkte med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) opløsning til infusion eller glucose 50 mg/ml (5 %) opløsning til infusion og fortyndes med samme fortyndervæske til slutkoncentrationen på 1 til 20 mg/ml.

*Efter rekonstituering*

Efter rekonstituering fremstår produktet som en klar, farveløs til lysegul opløsning.

Opløsningens pH-værdi efter rekonstituering er fra 7,3 til 8,3.

Opløsningen skal omrystes før brug. Opløsningen skal inspiceres visuelt for partikler og misfarvning før administration. Der må kun anvendes klar farveløs til gul opløsning uden partikler.

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

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

AS KALCEKS

Krustpils iela 71E

LV‑1057 Rīga

Letland

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

500 mg: 66351

1 g: 66353

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

27. oktober 2023

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

-