

 14. marts 2022

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Meropenem "Medical Valley", pulver til injektions-/infusionsvæske, opløsning**

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

32248

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Meropenem "Medical Valley"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Meropenem "Medical Valley" 500 mg:

Hvert hætteglas indeholder meropenemtrihydrat svarende til 500 mg vandfri meropenem.

Efter rekonstitution indeholder 1 ml opløsning 50 mg meropenem (se pkt. 6.6).

Meropenem "Medical Valley" 1 g:

Hvert hætteglas indeholder meropenemtrihydrat svarende til 1 g vandfri meropenem.

Efter rekonstitution indeholder 1 ml opløsning 50 mg meropenem (se pkt. 6.6).

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på:

Hvert hætteglas med 500 mg indeholder 104 mg natriumcarbonat, som svarer til ca. 2,0 mEq natrium (ca. 45 mg).

Hvert hætteglas med 1 g indeholder 208 mg natriumcarbonat, som svarer til ca. 4,0 mEq natrium (ca. 90 mg).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Pulver til injektions-/infusionsvæske, opløsning

Et hvidt til lysegult pulver.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Meropenem "Medical Valley" 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.
* Bronkopulmonal infektioner i forbindelse med cystisk fibrose
* Komplicerede urinvejsinfektioner
* Komplicerede intraabdominale infektioner
* Intra- og postpartum infektioner
* Komplicerede hud- og bløddelsinfektioner
* Akut bakteriel meningitis

Meropenem "Medical Valley" kan anvendes til behandling af febrile neutropene patienter, 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.

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

**4.2 Dosering og indgivelsesmåde**

Dosering

Tabellerne nedenfor giver generelle doseringsanbefalinger.

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

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

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

Voksne og unge

|  |  |
| --- | --- |
| Infektion | Dosis, som skal administreres hver 8. time  |
| Alvorlig pneumoni, inklusive hospitals- og ventilatorassocieret pneumoni. | 500 mg eller 1 g  |
| Bronkopulmonal 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  |
| Behandling af febrile neutropene patienter  | 1 g  |

Meropenem gives sædvanligvis som intravenøs infusion i løbet af ca. 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 ca. 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.

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

Meropenem fjernes ved hæmodialyse og hæmofiltration. Den nødvendige dosis bør administreres efter en afsluttet hæmodialyse-cyklus.

Dosisanbefalinger er ikke fastlagt for patienter, som får peritonealdialyse.

*Nedsat leverfunktion*

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med nedsat nyrefunktion (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*

Sikkerhed og virkning af meropenem er ikke klarlagt 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 et passende regime (se pkt. 5.2).

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

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 |
| Bronkopulmonal infektioner i forbindelse med cystisk fibrose  | 40 mg/kg |
| Komplicerede urinvejsinfektioner  | 10 eller 20 mg/kg |
| Komplicerede intraabdominale infektioner  | 10 eller 20 mg/kg |
| Intra- og postpartum infektioner  | 10 eller 20 mg/kg |
| Komplicerede hud- og bløddelsinfektioner  | 10 eller 20 mg/kg |
| Akut bakteriel meningitis  | 40 mg/kg |
| Behandling af febrile neutropene patienter  | 20 mg/kg |

*Børn med en legemsvægt 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 ca. 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 ca. 5 minutter. Der er kun begrænsede sikkerhedsdata, der understøtter administrationen af en dosis på 40 mg/kg til børn som intravenøs bolusinjektion.

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.

Alvorlig overfølsomhed (f.eks. anafylaktisk reaktion, alvorlig hudreaktion) i forbindelse med andre betalactamantibiotika (f.eks. penicilliner eller cefalosporiner).

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

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

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

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

Overfølsomhedsreaktioner

Som for alle betalactamantibiotika 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 beta-lactam antibiotika, kan også være overfølsomme over for meropenem. Inden påbegyndelse af behandling med meropenem bør patienten nøje udspørges vedrørende tidligere overfølsomhedsreaktioner i forbindelse med betalactamantibiotika.

Hvis en alvorlig allergisk reaktion forekommer, bør lægemidlet seponeres og passende forholdsregler tages.

Der er blevet rapporteret alvorlige 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 seponeres med det samme, og en alternativ behandling bør overvejes.

Antibiotika-associeret colitis

Der har været rapporteret 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.

Kramper

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

Monitorering af leverfunktion

Leverfunktionen bør monitoreres tæt under behandling med meropenem grundet risikoen for levertoksicitet (leverdysfunktion med kolestase og cytolyse) (se pkt. 4.8).

Patienter med leversygdom: Hos patienter med leverlidelser 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

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

Meropenem "Medical Valley" indeholder natrium

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

Meropenem "Medical Valley" 1 g: Dette lægemiddel indeholder ca. 90 mg natrium pr. 1,0 g dosis, 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 studier med lægemiddelinteraktioner ud over studier med probenecid.

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

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

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

*Orale antikoagulantia*

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

Pædiatrisk population

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

**4.6 Graviditet og amning**

Graviditet

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

Dyreforsøg indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige virkninger med hensyn til reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

Som en sikkerhedsforanstaltning bør meropenem ikke anvendes under graviditet.

Amning

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

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

Ikke mærkning.

Der er ikke foretaget undersøgelser af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Ved kørsel eller betjening af 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 meropenem-relaterede bivirkninger diarré (2,3 %), udslæt (1,4 %), kvalme/opkastning (1,4 %) og inflammation på injektionsstedet (1,1 %). De mest almindeligt rapporterede meropenem bivirkninger relateret til laboratorieværdier var trombocytose (1,6 %) og forhøjede leverenzymer (1,5 – 4,3 %).

Resumé af bivirkninger 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 frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter faldende alvorlighed.

Tabel 1

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Systemorganklasse** | **Hyppighed** | **Bivirkning** |
| Infektioner og parasitære sygdomme | Ikke almindelig  | Oral og vaginal candidiasis  |
| Blod- og lymfesystem | Almindelig | Trombocytæmi |
| Ikke almindelig | Agranulocytose, hæmolytisk anæmi trombocytopeni, neutropeni, leukopeni, eosinofili, |
| Immunsystemet  | Ikke almindelig | Anafylaksi (se pkt. 4.3 og 4.4), angioødem |
| Psykiske forstyrrelser | Sjælden | Delirium |
| Nervesystemet | Almindelig  | Hovedpine  |
| Ikke almindelig  | Paræstesier |
| Sjælden  | Kramper (se pkt. 4.4)  |
| Mave-tarm-kanalen | Almindelig  | Diarré, mavesmerter, opkastning, kvalme  |
| Ikke almindelig | Antibiotikum-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  | Toksisk epidermal nekrolyse, Stevens Johnsons syndrom, erythema multiforme (se pkt. 4.4), urticaria |
| Ikke kendt  | Lægemiddelreaktioner 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, smerte |
| Ikke almindelig | Thrombophlebitis, smerte på injektionsstedet |

Pædiatrisk population

Meropenem er godkendt til børn i alderen 3 måneder og derover. Der er ingen tegn på en øget risiko for uønskede 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 i sværhedsgraden 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**

**5.0 Terapeutisk klassifikation**

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

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Virkningsmekanisme

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

Farmakokinetiske/farmakodynamiske (PK/PD) forhold

Som for andre betalactamantibiotika er det vist, at tiden, hvor meropenemkoncentrationen overstiger MIC (T>MIC), bedst korrelerer med virkningen. I prækliniske modeller viste meropenem aktivitet, når plasmakoncentrationerne oversteg MIC for den inficerende organisme i 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 betalactamaser, 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 en efflukspump(er).

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, v 11.0)**  |
| **Organisme**  | Følsomhed (S)(mg/l) | Resistens (R) (mg/l)  |
| *Enterobacteriaceae (bortset fra meningitis)* | ≤ 2  | > 8  |
| *Enterobacteriaceae (meningitis)* | ≤ 2  | > 2 |
| *Pseudomonas* spp. *(bortset fra meningitis)* | ≤ 2  | > 8  |
| *Pseudomonas* spp *(meningitis)* | ≤ 2  | > 2 |
| *Acinetobacter* spp. *(bortset fra meningitis)* | ≤ 2  | > 8  |
| *Acinetobacter* spp. *(meningitis)* | ≤ 2  | > 2 |
| *Streptococcus-*grupper A, B, C, G | Note6 | Note6 |
| *Streptococcus pneumoniae1 (bortset fra meningitis)* | ≤ 2  | > 2 |
| *Streptococcus pneumoniae1 (meningitis)* | ≤ 0,25  | > 0,25 |
| *Streptokokker af Viridans-*gruppen*2* | ≤ 2  | > 2 |
| *Enterococcus* spp. | --  | --  |
| *Staphylococcus*spp. | Note3 | Note3 |
| *Haemophilus influenzae1, 2 (bortset fra meningitis)*  | ≤ 2  | > 2 |
| *Haemophilus influenzae1, 2 (meningitis)*  | ≤ 0,25  | > 0,25 |
| *Moraxella catarrhalis2* | ≤ 2  | > 2 |
| *Neisseria gonorrhoeae* | IE | IE |
| *Neisseria meningitidis2,4 (bortset fra meningitis)* | Note7 | Note7 |
| *Neisseria meningitidis2,4 (meningitis)* | ≤ 0.25  | > 0.25 |
| Grampositive anaerober undtagen *Clostridium difficile* | ≤ 2  | > 8  |
| Gramnegative anaerober  | ≤ 2  | > 8  |
| *Listeria monocytogenes* | ≤ 0,25  | > 0,25 |
| *Aerococcus sanguinicola og urinae* | ≤ 0,25  | > 0,25 |
| *Kingella kingae* | ≤ 0,03  | > 0,03 |
| *Achromobacter xylosoxidans* | ≤ 1  | > 4 |
| *Bacillus spp.*undtagen *B. anthracis* | ≤ 0,25  | > 0,25 |
| *Burkholderia pseudomallei* | ≤ 2  | > 2 |
| Ikke-artsrelaterede grænseværdier5 | ≤ 2  | > 8  |

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

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

3 Følsomheden af stafylokokker overfor carbapenemer er udledt af cefoxitinfølsomheden.

4 Grænseværdi relaterer alene til meningitis.

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

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

7 Grænseværdier for alvorlig *N. meningitidis* systemiske infektioner (meningitis med eller uden septikæmi) er kun blevet fastlagt for meropenem. Meningitisgrænseværdien kan anvendes til at kategorisere meropenem for andre alvorlige infektioner.

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

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 |
| Grampositive aerober |
| *Enterococcus faecalis$* |
| *Staphylococcus aureus* (methicillinfølsomme)*£* |
| *Staphylococcus* arter (methicillinfølsomme) inklusive *Staphylococcus epidermidis* |
| *Streptococcus agalactiae* (gruppe B) |
| *Streptococcus milleri* gruppe *(S. anginosus, S. constellatus* og *S. intermedius)* |
| *Streptococcus pneumoniae* |
| *Streptococcus pyogenes* (gruppe A) |
|  |
| Gramnegative aerober |
| *Citrobacter freudii* |
| *Citrobacter koseri* |
| *Enterobacter aerogenes* |
| *Enterobacter cloacae* |
| *Escherichia coli* |
| *Haemophilus influenzae* |
| *Klebsiella oxytoca* |
| *Klebsiella pneumoniae* |
| *Morganella morganii* |
| *Neisseria meningitidis* |
| *Proteus mirabilis* |
| *Proteus vulgaris* |
| *Serratia marcescens* |
|  |
| Grampositive anaerober |
| *Clostridium perfringens* |
| *Peptoniphilus asaccharolyticus* |
| *Peptostreptococcus* arter (*inklusive P. micros, P. anaerobius, P. magnus)* |
|  |
| Gramnegative anaerober |
| *Bacteroides caccae* |
| *Bacteroides fragilis* gruppen |
| *Prevotella bivia* |
| *Prevotella disiens* |
|  |
| Arter for hvilke erhvervet resistens kan være et problem |
| Grampositive aerobe |
| *Entercocus faecium$*† |
|  |
| Gramnegative aerober |
| *Acinetobacter* arter |
| *Burkholderia cepacian* |
| *Pseudomonas aeruginosa* |
|  |
| Naturligt 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 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 l), og den gennemsnitlige clearance er 287 ml/min ved 250 mg faldende til 205 ml/min ved 2 g. Doser på 500, 1.000 og 2.000 mg 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 μg.h/ml. Efter infusion i løbet af 5 minutter er Cmax-værdierne 52 og 112 μg/ml ved doser på henholdsvis 500 og 1.000 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 har vist sammenlignelige værdier for Cmax og halveringstid efter administration af 1.000 mg 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-clearance < 2 ml/min) sammenlignet med raske personer (kreatinin-clearance > 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, 1.000 og 2.000 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. 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 plasmaclearance, som stemmer overens med den aldersassocierede reduktion i kreatininclearance samt en mindre reduktion i ikke-renal clearance. Der kræves ingen dosisjustering hos ældre patienter, med undtagelse af patienter med moderat til svært nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2).

**5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

Dyreforsøg indikerer, at meropenem tolereres godt af nyrerne. Der er kun set histologisk bevis for renal tubulær beskadigelse hos mus og hunde ved doser på 2.000 mg/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 i gnavere ved doser over 1.000 mg/kg.

Den intravenøse LD50 for meropenem er større end 2.000 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 blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

**6.3 Opbevaringstid**

Uåbnet: 4 år.

Efter rekonstitution:

De rekonstituerede opløsninger til intravenøs injektion eller infusion skal anvendes straks. Tidsintervallet mellem begyndelsen af rekonstitution og afslutningen af intravenøs injektion eller infusion bør ikke overstige en time.

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal præparatet bruges med det samme, med mindre

 metoden til åbning/rekonstituering/fortynding udelukker risikoen for mikrobiologisk kontaminering.

Anvendelse af andre opbevaringstider og -betingelser er på brugerens eget ansvar.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Den rekonstituerede opløsning må ikke nedfryses.

Se pkt. 6.3 for oplysninger om opbevaringsforhold efter rekonstituering af lægemidlet.

**6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

Meropenem "Medical Valley" 500 mg:

674 mg pulver i et 20 ml farveløst hætteglas med butyl gummiprop og forseglet med grøn aluminiumshætte.

Meropenem "Medical Valley" 1 g:

1.348 mg pulver i et 30 ml farveløst hætteglas med butyl gummiprop og forseglet med grå aluminiumshætte.

Dette lægemiddel leveres i pakningsstørrelser på 10 hætteglas.

**6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

Injektion

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

*Sådan forberedes dette lægemiddel*

1. Vask dine hænder og tør dem godt. Forbered et rent arbejdsområde.
2. Fjern hætteglasset med Meropenem "Medical Valley" fra æsken. Tjek hætteglasset og udløbsdatoen. Kontroller, at hætteglasset er intakt og ikke er blevet beskadiget.
3. Fjern den farvede hætte og rengør den grå gummiprop med en spritserviet. Lad gummiproppen tørre.
4. Tilslut en ny steril kanyle til en ny steril sprøjte uden at røre ved enderne.
5. Træk den anbefalede mængde sterilt ”vand til injektionsvæsker” op i sprøjten. Den mængde væske, du har brug for, er vist i nedenstående tabel:

|  |  |
| --- | --- |
| Dosis af Meropenem "Medical Valley" | Mængden af "vand til injektionsvæsker" nødvendig til fortynding |
| 500 mg (milligram)  | 10 ml (milliliter)  |
| 1 g (gram)  | 20 ml  |

**Vær opmærksom på:** Du skal bruge mere end 1 hætteglas, hvis din dosis af Meropenem "Medical Valley" er større end 1 g. I så fald kan du trække væsken fra hætteglassene ind i den ene sprøjte.

1. Stik nålen på sprøjten igennem midten af den grå gummiprop og injicer den anbefalede mængde af ”vand til injektionsvæsker” ind i hætteglasset eller hætteglassene med Meropenem "Medical Valley".
2. Træk nålen ud af hætteglasset og ryst hætteglasset godt i cirka 5 sekunder, eller indtil alt pulveret er opløst. Tør den grå gummiprop en gang mere med en ny spritserviet og lad gummiproppen tørre.
3. Med stemplet trykket helt i bund på sprøjten stikkes nålen tilbage gennem den grå gummiprop. Derefter skal du holde ved både sprøjten og hætteglasset og vende det på hovedet.
4. Mens spidsen af nålen holdes i væsken, trækkes stemplet tilbage, og alt væsken suges fra hætteglasset ind i sprøjten.
5. Træk nål og sprøjte ud af hætteglasset og kassér det tomme hætteglas på behørig vis.
6. Hold sprøjten lodret med nålen pegende opad. Bank forsigtigt på sprøjten, så alle luftbobler i væsken kommer op i toppen af sprøjten.
7. Fjern al luft fra sprøjten ved forsigtigt at trykke på stemplet, indtil al luft er forsvundet.
8. Hvis du bruger Meropenem "Medical Valley" derhjemme så kassér nåle og infusionsslanger, som du har brugt, på en sikker måde. Hvis din læge beslutter, at du skal stoppe behandlingen, så aflever ubrugt Meropenem "Medical Valley" på apoteket.

Infusion

Til intravenøs infusion kan meropenem-hætteglas rekonstitueres med sterilt vand, 0,9 % natriumchlorid eller 5 % glucoseopløsning til infusion. Den dannede opløsning fortyndes yderligere med 0,9 % natriumchlorid eller 5 % glucoseopløsninger til en slutkoncentration på 1 til 20 mg/ml.

Se pkt. 6.3 for oplysninger om opbevaringsforhold efter rekonstituering af lægemidlet.

Hvert hætteglas er kun til engangsbrug.

Fremstilling og administration bør foregå efter aseptiske standardteknikker.

Opløsningen skal rystes før brug.

Opløsningerne skal inspiceres visuelt for partikler før administration. Der bør kun anvendes en klar bleggul opløsning, fri for synlige partikler.

Bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Medical Valley Invest AB

Brädgårdsvägen 28

236 32 Höllviken

Sverige

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

500 mg: 65187

1 g: 65188

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

14. marts 2022

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

-