

5. november 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

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

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

33436

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Meropenem "Navamedic"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Meropenem "Navamedic" 500 mg

Hvert hætteglas indeholder meropenemtrihydrat svarende til 500 mg vandfri meropenem.

Meropenem "Navamedic" 1 g

Hvert hætteglas indeholder meropenemtrihydrat svarende til 1 g vandfri meropenem.

*Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på*

Hvert 500 mg hætteglas indeholder 104 mg natriumcarbonat, hvilket svarer til ca. 2,0 mmol natrium (ca. 45 mg).

Hvert 1 g hætteglas indeholder 208 mg natriumcarbonat, hvilket svarer til ca. 4,0 mmol natrium (ca. 90 mg).

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 "Navamedic" 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 "Navamedic" kan anvendes til behandling 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.

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 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 1 g |
| Komplicerede hud- og bløddelsinfektioner | 500 mg eller 1 g |
| Akut bakteriel meningitis | 2 g |
| Patienter med neutropeni og feber | 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 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).

*Dosis til ældre patienter*

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

*Pædiatrisk population*

*Børn under 3 måneder*

Meropenems sikkerhed og virkning er hos børn under 3 måneder ikke klarlagt, 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 hos 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 begrænsede sikkerhedsdata, der understøtter administrationen af en dosis på 40 mg/kg til børn som intravenøs bolusinjektion.

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

**4.3 Kontraindikationer**

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

Overfølsomhed over for andre carbapenem-antibiotika.

Svær overfølsomhed (f.eks. anafylaktisk reaktion, svær hudreaktion) i forbindelse med andre betalaktam-antibiotika (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 carbapenem-antibiotikum baseret på sværhedsgraden af infektionen, prævalensen af resistens over for andre egnede antibiotika og risikoen for selektion af carbapenem-resistente bakterier.

*Enterobacteriaceae, Pseudomonas aeruginosa og Acinetobacter spp. resistens*

Resistensen af *Enterobacteriaceae, Pseudomonas aeruginosa og 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 penem-antibiotika.

Overfølsomhedsreaktioner

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

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

Hvis en alvorlig allergisk reaktion forekommer, bør lægemidlet seponeres, og passende forholdsregler tages. 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) er blevet rapporteret hos patienter, der får meropenem (se pkt. 4.8). Hvis der opstår tegn og symptomer, der kan tyde på disse reaktioner, skal meropenem straks seponeres og en alternativ behandling bør overvejes.

Antibiotika-associeret colitis

Der har været rapporteret antibiotika-associeret colitis og pseudomembranøs colitis, som i sværhedsgrad har varieret fra lette 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 *Clostridum difficile* bør overvejes. Der bør ikke gives lægemidler, som hæmmer peristaltikken.

Krampe

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 på grund af 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 "Navamedic" indeholder natrium

Meropenem "Navamedic" 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 "Navamedic" 1 g: Dette lægemiddel indeholder ca. 90 mg natrium pr 1 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 carbapenem-lægemidler, hvilket resulterede i, at valproinsyrekoncentrationen faldt med 60-100 % i løbet af ca. 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 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

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

Dyrestudier 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

Små mængder meropenem er rapporteret udskilt i modermælk. Meropenem bør 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 studier 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 meropenem-behandlinger 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-relaterede laboratorie-bivirkninger 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 | 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 | Toksisk epidermal nekrolyse, Stevens-Johnsons syndrom, erythema multiforme (se pkt. 4.4), urticaria |
| Ikke kendt | Lægemiddelreaktioner med eosinofili og systemiske symptomer, 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 | Tromboflebitis, smerte på injektionsstedet |

Pædiatrisk population

Meropenem "Navamedic" 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

**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 lette 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**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antibakterielle midler til systemisk brug, 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 non-kliniske modeller viste meropenem aktivitet, når plasmakoncentrationerne oversteg MIC for den inficerende organisme i ca. 40 % af doseringsintervallet. Dette mål er ikke blevet fastlagt klinisk.

Resistensmekanisme

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

Lokaliserede klynger af infektioner forårsaget af carbapenem-resistente 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(r).

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 (2022-01-01, v 12.0)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Organisme** | **Følsomhed (S)**  **(mg/l)** | **Resistens (R)**  **(mg/l)** |
| *Enterobacterales* (andre indikationer endmeningitis) | ≤ 2 | > 8 |
| *Enterobacterales* (meningitis) | ≤ 2 | > 2 |
| *P. aeruginosa* (andre indikationer end meningitis) | ≤ 2 | > 8 |
| *Anden Pseudomonas end P. aeruginosa* (andre indikationer end meningitis) | ≤ 2 | > 8 |
| *P. aeruginosa* (meningitis) | ≤ 2 | > 2 |
| *Acinetobacter* spp. (andre indikationer end meningitis) | ≤ 2 | > 8 |
| *Acinetobacter* spp. (meningitis) | ≤ 2 | > 2 |
| *Streptococcus* spp. gruppe A, B, C, G | note 1 | note 1 |
| *Staphylococcus* spp. | note 2 | note 2 |
| *Streptococcus penumoniae* (andre infektioner end meningitis) | ≤ 2 | > 2 |
| *Streptococcus pneumoniae* (meningitis*)* | ≤ 0,25 | > 0,25 |
| *Viridans* gruppe *streptococci* | ≤ 2 | > 2 |
| *Enterococcus* ssp. | -- | -- |
| *Moraxella catarrhalis*3 | ≤ 2 | > 2 |
| *Haemophilus influenzae* (andre infektioner endmeningitis) | ≤ 2 | > 2 |
| *Haemophilus influenzae* (meningitis) | > 0,25 | > 0,25 |
| *Neisseria meningitidis* (alle indikationer)3,4 | ≤ 0,25 | > 0,25 |
| *Neisseria gonorrhoeae* | IE | IE |
| *Bacteroides* spp.5 | ≤ 1 | > 1 |
| *Prevotella* spp. | ≤ 0,25 | > 0,25 |
| *Fusobacterium necrophorum* | ≤ 0,03 | > 0,03 |
| *Clostridium perfringens* | ≤ 0,125 | > 0,125 |
| *Cutisbacterium acnes* | ≤ 0,125 | > 0,125 |
| *Listeria monocytogenes* (alle indikationer) | ≤ 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.undtaget *B. anthracis* | ≤ 0,25 | > 0,25 |
| *Burkholderia pseudomallei* | ≤ 2 | > 2 |
| Ikke-artsrelaterede grænseværdier | ≤ 2 | > 8 |

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

2Følsomheden af stafylokokker overfor carbapenemer er udledt af cefoxitin-følsomheden.

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

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

5Grænseværdien for inhiberingszonen for meropenem 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.

IE: Utilstrækkelig dokumentation for, at organismen eller gruppen er et godt mål for behandling med lægemidlet.

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* (methicillin-følsomme)£

*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 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

*Enterococcs 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. Den behandlende læge skal følge nationale og/eller internationale konsensusdokumenter vedrørende behandlingen af snive og melioidose.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Hos raske forsøgspersoner 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, 1.000 og 2.000 mg infunderet i løbet af 30 minutter giver en gennemsnitlig Cmax-værdi på ca. 23, 49 og 115 μg/ml henholdsvis, svarende til AUC-værdier på 39,3, 62,3 og 153 μgt/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 forsøgspersoner med normal nyrefunktion.

Et studie 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 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 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 (kreatininclearance 33‑74 ml/min), 5 gange hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance 4‑23 ml/min) og 10 gange hos hæmodialysepatienter (kreatininclearance <2 ml/min) sammenlignet med raske forsøgspersoner (kreatininclearance > 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

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

Voksne patienter

Farmakokinetiske studier med patienter har ikke vist nogle signifikante farmakokinetiske forskelle i forhold til raske forsøgspersoner 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 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). Ca. 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 meningitis er ca. 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 studier 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**

Dyrestudier indikerer, at meropenem tolereres godt af nyrerne. Der er kun set histologisk bevis for renal tubulær beskadigelse hos mus og hunde ved doser på 2.000 mg/kg og derover ved en eller flere administration(er) 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 1.000 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 studier med rotter ved doser op til 750 mg/kg og med aber ved doser op til 360 mg/kg.

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

Meropenems eneste metabolit havde samme toksicitetsprofil i dyrestudier.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Natriumcarbonat

**6.2 Uforligeligheder**

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

**6.3 Opbevaringstid**

4 år.

Efter rekonstitution

*Administration af intravenøs bolusinjektion*

En opløsning til bolusinjektion fremstilles ved at opløse lægemidlet i vand til injektionsvæsker til en endelig koncentration på 50 mg/ml. Der er påvist kemisk og fysisk stabilitet under brug for en klargjort opløsning til bolusinjektion i 3 timer ved temperaturer op til 25 °C eller i 12 timer i køleskab (2‑8 °C).

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

Hvis det ikke anvendes straks, er opbevaringstider og -betingelser brugerens ansvar.

*Administration af intravenøs infusion*

En opløsning til infusion fremstilles ved at opløse lægemidlet i enten 9 mg/ml (0,9 %) natriumchloridopløsning til infusion eller 50 mg/ml (5 %) glucoseopløsning til infusion til en endelig koncentration på 1 til 20 mg/ml. Der er påvist kemisk og fysisk stabilitet under brug for en klargjort opløsning til infusion med 9 mg/ml (0,9 %) natriumchloridopløsning i 3 timer ved op til 25 °C eller i 24 timer i køleskab (2-8 °C).

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

Hvis det ikke anvendes straks, er opbevaringstider og -betingelser brugerens ansvar.

Rekonstitueret opløsning af produktet i 50 mg/ml (5 %) glucoseopløsning skal anvendes straks.

Den rekonstituerede opløsning må ikke nedfryses.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Den rekonstituerede opløsning må ikke nedfryses.

Opbevaringsforhold efter rekonstitution af lægemidlet, se pkt. 6.3.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Meropenem "Navamedic" 500 mg

Type III-hætteglas af glas med grå gummiprop af bromobutyl forseglet med en violet, aftagelig aluminiumshætte.

Pakningsstørrelser: 10 hætteglas.

Meropenem "Navamedic" 1 g

Type III-hætteglas af glas med grå gummiprop af bromobutyl forseglet med en grå, aftagelig aluminiumshætte.

Pakningsstørrelser: 10 hætteglas.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Injektion

Meropenem, der skal anvendes til intravenøs bolusinjektion, skal rekonstitueres med sterilt vand til injektionsvæsker.

Infusion

Til intravenøs infusion kan hætteglas med meropenem rekonstitueres direkte med 9 mg/ml (0,9 %) natriumchloridopløsning til infusion eller 50 mg/ml (5 %) glucoseopløsning til infusion.

Hvert hætteglas er til engangsbrug.

Aseptiske standardteknikker bør anvendes til klargøring og administration af opløsningen.

Opløsningen skal omrystes før brug. Opløsningerne skal inspiceres visuelt for partikler og misfarvning, før de indgives. Kun en opløsning, der er klar, farveløs til gul og fri for partikler skal anvendes.

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

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Navamedic ASA

Postboks 2044 Vika

0125 Oslo

Norge

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

500 mg: 69482

1 g: 69483

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

5. november 2024

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

-