

 17. september 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Meropenem "Qilu", pulver til injektions-/infusionsvæske, opløsning 500 mg**

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

32626

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Meropenem "Qilu"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hvert hætteglas indeholder 500 mg meropenem (som meropenemtrihydrat).

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

45 mg (2 mmol) natrium pr. hætteglas.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Pulver til injektions-/infusionsvæske, opløsning

Hvidt til lysegult krystallinsk pulver.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

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

* Svær pneumoni, inklusive hospitalserhvervet 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 "Qilu" kan anvendes til behandling af patienter med neutropeni og feber, som formodes at være forårsaget af en bakteriel infektion.

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

Der skal tages højde for de officielle retningslinjer for korrekt anvendelse af antibakterielle midler.

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

Nedenstående tabeller angiver generelle anbefalinger for dosering.

Infektionstypen, heriblandt sværhedsgraden 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 nogle infektionstyper, såsom infektioner forårsaget af mindre følsomme bakteriearter (fx *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp.), eller meget svære infektioner.

Yderligere overvejelser vedrørende dosering er nødvendige ved behandling af patienter med nyreinsufficiens (se yderligere nedenfor).

*Voksne og unge*

|  |  |
| --- | --- |
| Infektion | Dosis til administration hver 8. time |
| Svær pneumoni, inklusive hospitalserhvervet 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 meningit | 2 g |
| Behandling af febrile neutropene patienter | 1 g  |

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

Alternativt kan doser op til 1 g gives som intravenøs bolusinjektion over cirka 5 minutter. Der er kun begrænsede sikkerhedsdata, der understøtter administrationen af en dosis på 2000 mg til voksne som intravenøs bolusinjektion.

*Nyreinsufficiens*

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 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 nødvendige dosis bør administreres efter den afsluttede hæmodialysecyklus.

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

*Leverinsufficiens*

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 kan være et passende regime (se pkt. 5.2).

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

Det anbefalede dosisregime er vist i nedenstående tabel:

|  |  |
| --- | --- |
| Infektion | Dosis til administration hver 8. time |
| Svær pneumoni, inklusive hospitalserhvervet 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 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

Til intravenøs brug.

Efter rekonstituering/fortynding gives Meropenem "Qilu" sædvanligvis som intravenøs infusion over 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 over cirka 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 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 bør ske under hensyntagen til hensigtsmæssigheden i at anvende et carbapenem-antibiotikum baseret på faktorer såsom 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 penemer hos *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa og Acinetobacter* spp. varierer inden for Den Europæiske Union. Receptordinerende læger tilrådesat tage hensyn til den lokale forekomst af resistens hos disse bakterier overforpenemer.

Overfølsomhedsreaktioner

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

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

Såfremt der opstår en alvorlig allergisk reaktion, skal behandlingen afbrydes, 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 tyder 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 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 *Clostridium difficile* bør overvejes. Der bør ikke gives lægemidler, som hæmmer peristaltikken.

Krampeanfald

I sjældne tilfælde er der blevet indberettet krampeanfald i forbindelse med behandling med carbapenemer, inklusive meropenem (se pkt. 4.8).

Monitorering af leverfunktion

Leverfunktionen bør monitoreres nøje under behandling med meropenem på grund af risikoen for levertoksicitet (nedsat leverfunktion med kolestase og cytolyse) (se pkt. 4.8).

Administration til 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

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

Samtidig brug med valproinsyre/natriumvalproat/valpromid

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

Meropenem "Qilu" indeholder natrium.

Dette lægemiddel indeholder 45 mg natrium pr. hætteglas, svarende til 2,25 % 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 af meropenem, hvorved eliminationshalveringstiden og plasmakoncentrationen af meropenem forøges. Samtidig administration af probenecid og meropenem kræver forsigtighed.

Meronems 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 niveau af valproat i blodet 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 omfanget af reduktionen, 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 forstærke den antikoagulerende virkning. Der har været rapporteret 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 bør meropenem ikke anvendes under graviditet.

Amning

Der er rapporteret om, at der udskilles små mængder meropenem i human 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 undersøgelser af indflydelsen på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Det skal dog ved kørsel og betjening af maskiner skal tages i betragtning, at hovedpine, paræstesi og krampeanfald er blevet rapporteret for meropenem.

**4.8 Bivirkninger**

Opsummering af sikkerhedsprofilen

I en gennemgang af 4.872 patienter med 5.026 meropenem-behandlinger var de mest almindelige meropenem-relaterede indberettede bivirkninger diarré (2,3 %), udslæt (1,4 %), kvalme/opkastning (1,4 %) og inflammation på injektionsstedet (1,1 %). De mest almindelige indberettede meropenem-bivirkninger relateret til laboratorieværdier var trombocytose (1,6 %) og forhøjede leverenzymer (1,5 - 4,3 %).

Bivirkningsrisiko i tabelform

I nedenstående tabel er alle bivirkninger anført efter systemorganklasse 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, hvor alvorlige de er. De alvorligste er anført først.

**Tabel 1**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Systemorganklasse** | **Hyppighed** | **Bivirkning** |
| Infektioner og parasitære sygdomme | Ikke almindelig | Oral og vaginal candidiasis |
| Blod og lymfesystem | Almindelig | Trombocytose |
| Ikke almindelig | 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 | Paræstesi |
| Sjælden | Krampeanfald (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 | Lægemiddelfremkaldt med eosinofili og systemiske symptomer, akut generaliseret eksantematøs pustulose (se pkt. 4.4) |
| Nyrer og urinveje | Ikke almindelig | Forhøjet blodkreatinin, forhøjet urinstof i blodet |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | Almindelig | Inflammation, smerte |
| Ikke almindelig | Tromboflebit, smerter 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 hændelser 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:
LægemiddelstyrelsenAxel Heides Gade 1DK-2300 København SWebsted: [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 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 effekten. I prækliniske 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 af target PBP’erne, (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, 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. 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 end meningitis) | ≤ 2 | > 8 |
| *Enterobacterales*(meningitis) | ≤ 2 | > 2 |
| *Pseudomonas* spp. (andre indikationer end meningitis) | ≤ 2 | > 8 |
| *Pseudomonas* spp. (meningitis) | ≤ 2 | > 2 |
| *Acinetobacter* spp. (andre indikationer end meningitis) | ≤ 2 | > 8 |
| *Acinetobacter* spp. (meningitis) | ≤ 2 | > 2 |
| *Staphylococcus* spp. | Note1 | Note1 |
| *Enterococcus* spp. | - | - |
| *Streptococcus* gruppe A, B, C og G | Note2 | Note2 |
| *Streptococcus pneumoniae* (andre indikationer end meningitis) | ≤ 2 | > 2 |
| *Streptococcus pneumoniae* (meningitis) | ≤ 0,25 | > 0,25 |
| Streptokokker af Viridansgruppen | ≤ 2 | > 2 |
| *Haemophilus influenzae* (andre indikationer end meningitis) | ≤ 2 | > 2 |
| *Haemophilus influenzae* (meningitis) | ≤ 0,25 | > 0,25 |
| *Moraxella catarrhalis*3 | ≤ 2 | > 2 |
| *Neisseria gonorrhoeae* | IE | IE |
| *Neisseria meningitidis*3,4 | 0,25 | 0,25 |
| *Bacteroides spp.* | ≤ 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 | ≤ 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 Ikke-følsomme isolater er sjældne eller endnu ikke indberettet. Identifikation og antimikrobielle følsomhedstests af sådanne isolater skal bekræftes, og isolatet sendes til et referencelaboratorium.

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

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

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

Almindeligt følsomme arter

Gram-positive aerober

*Enterococcus faecalis*$

*Staphylococcus aureus* (methicillin-følsomme)£

*Staphylococcus* arter (methicillin-følsomme) inklusiv *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

*Enterococcus faecium*$†

Gram-negative aerober

*Acinetobacter* arter

*Burkholderia cepacia*

*Pseudomonas aeruginosa*

Arveligt resistente organismer

Gram-negative aerober

*Stenotrophomonas maltophilia*

*Legionella* arter

Andre mikroorganismer

*Chlamydophila pneumoniae*

*Chlamydophila psittaci*

*Coxiella burnetii*

*Mycoplasma pneumoniae*

$ Arter, som har vist naturlig intermediær følsomhed

£ Alle methicillin-resistente stafylokokker er resistente over for meropenem

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

Snive og melioidose: Anvendelse af meropenem til mennesker er baseret på *in vitro B.mallei*  og *B. pseudo-mallei* 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 2000 mg. Doser på 500, 1.000 og 2.000 mg infunderet i løbet af 30 minutter giver en gennemsnitlig Cmax-værdi på henholdsvis 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 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 infektioner, 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 er 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 probenecids virkning 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-ring"-metabolit var også betydeligt forøget hos patienter med nedsat nyrefunktion. Dosisjustering anbefales til patienter med moderat og 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 af 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, 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 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 med 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 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 plasma-clearance, som stemmer overens med den aldersassocierede reduktion i kreatinin-clearance samt en mindre reduktion i ikke-renal clearance. Der kræves ingen dosisjustering hos ældre patienter, med undtagelse af patienter med moderat til svært nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2).

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Dyreforsøg indikerer, at meropenem tolereres godt af nyrerne. Der er kun set histologisk bevis for renal tubulær beskadigelse hos mus og hunde ved doser på 2.000 mg/kg og derover efter én 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 hos 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 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, med undtagelse af dem, der er nævnt i pkt. 6.6.

**6.3 Opbevaringstid**

3 år

Efter rekonstitution/fortynding:

*Indgivelse af intravenøs bolusindsprøjtning*

En opløsning til bolusindsprøjtning klargøres ved at opløse pulveret i vand til injektionsvæsker til en slutkoncentration på 50 mg/ml.

Rekonstitueret opløsning af lægemidlet i vand til injektionsvæsker skal anvendes straks.

*Indgivelse af intravenøs infusion*

En opløsning til infusion klargøres ved at opløse pulveret i enten natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) opløsning til infusion eller glucose 50 mg/ml (5 %) opløsning til infusion til en slutkoncentration på 1 til 20 mg/ml.

Rekonstitueret opløsning af lægemidlet i natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) opløsning til infusion skal anvendes omgående. Tidsintervallet fra påbegyndelse af rekonstituering og til afslutning af den intravenøse infusion må ikke overstige en time.

Rekonstitueret opløsning af lægemidlet i glucose 50 mg/ml (5 %) opløsning skal anvendes omgående.

Rekonstitueret opløsning må ikke fryses.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

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

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Type I hætteglas (20 ml) med butylgummiprop, der er forseglet med en hætte af aluminium polypropylen.

Dette lægemiddel leveres i pakningsstørrelser på 1 eller 10 hætteglas.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Injektion

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

Infusion

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

Hvert hætteglas er kun til engangsbrug.

Klargøring og administration af opløsningen skal foregå efter aseptiske standardteknikker.

Opløsningen skal rystes før brug.

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

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Qilu Pharma Spain S.L.

Paseo de la Castellana 40, planta 8

28046 Madrid

Spanien

**Repræsentant**

EQL Pharma AB

Stortorget 1

222 23 Lund

Sverige

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

66596

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

19. december 2022

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

17. september 2024