

27. september 2021

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Meropenem "Stada", pulver til injektions- og infusionsvæske, opløsning**

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

 27841

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

 Meropenem "Stada"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

 Meropenem "Stada" 500 mg:

Hvert hætteglas indeholder meropenemtrihydrat svarende til 500 mg vandfri meropenem.

Meropenem "Stada" 1g:

Hvert hætteglas indeholder meropenemtrihydrat svarende til 1 g vandfri meropenem.

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på:

Hvert hætteglas med 500 mg indeholder 104 mg natriumcarbonat, som svarer til cirka 45 mg natrium.

Hvert hætteglas med 1 g indeholder 208 mg natriumcarbonat, som svarer til cirka 90 mg natrium.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

 Pulver til injektions- og infusionsvæske, opløsning

Et hvidt til lysegult pulver.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

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

* Pneumoni, inklusive pneumoni erhvervet uden for sygehus og nosokomiel 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 "Stada" kan anvendes til behandling af patienter med neutropeni og feber, som mistænkes at være forårsaget af en bakteriel infektion.

Der skal tages højde for officiel vejledning om passende brug af antibakterielle midler.

**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 nosokomielle infektioner forårsaget af *Pseudomonas aeruginosa* eller *Acinetobacter* spp., kan en dosis på op til 2 g tre gange dagligt til voksne og unge, og en dosis på op til 40 mg/kg tre gange dagligt til børn være særlig hensigtsmæssig.

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

Voksne og unge

|  |  |
| --- | --- |
| Infektion | Dosis som skal administreres hver 8. time |
| Pneumoni, inklusive pneumoni erhvervet uden for sygehus og nosokomiel 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 |
| Patienter med neutropeni og feber  | 1 g |

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

Alternativt kan doser op til 1 g gives som intravenøs bolusinjektion i løbet af cirka 5 minutter. Der er kun begrænsede sikkerhedsdata, som understøtter administrationen af en dosis på 2 g til voksne som intravenøs bolusinjektion.

*Nedsat nyrefunktion*

Dosis til voksne og unge skal justeres, når kreatininclearance 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.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Kreatininclearance (ml/min) | Dosis (baseret på dosisenheder i området 500 mg eller 1 g eller 2 g, se tabellen ovenfor) | Frekvens |
| 26‑50 | En dosisenhed  | Hver 12. time |
| 10‑25 | En halv dosisenhed | Hver 12. time |
| <10 | En halv dosisenhed | Hver 24. time |

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

Dosisanbefalinger er ikke fastlagt for patienter, som får peritoneal dialyse.

*Nedsat leverfunktion*

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

*Ældre*

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

*Pædiatrisk population*

*Børn under 3 måneder*

Sikkerhed og virkning af meropenem er ikke fastlagt hos børn under 3 måneder, og det optimale dosisregime er ikke identificeret. Begrænsede farmakokinetiske data antyder dog, at 20 mg/kg hver 8. time vil være 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 |
| Pneumoni, inklusive pneumoni erhvervet uden for sygehus og nosokomiel 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 |
| Patienter med neutropeni og feber | 20 mg/kg |

*Børn over 50 kg legemsvægt*

Der skal administreres voksendosis.

Der er ingen erfaring med børn med nedsat nyrefunktion.

Administrationsvej

Meropenem gives sædvanligvis som intravenøs infusion over cirka 15-30 minutter (se pkt. 6.2, 6.3 og 6.6). Alternativt kan der gives doser op til 20 mg/kg som intravenøs bolusinjektion i løbet af cirka 5 minutter. Der er kun begrænsede sikkerhedsdata, der understøtter en dosis på 40 mg/kg til børn, der administreres som intravenøs bolusinjektion.

**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) over for enhver type af betalactam-antibiotika (f.eks. penicilliner eller cephalosporiner).

**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.

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

Såfremt der opstår alvorlige allergiske reaktioner, skal behandlingen afbrydes, og passende forholdsregler tages.

Der har været rapporteret om antibiotika-associeret kolitis og pseudomembranøs kolitis, 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 *Clostridum difficile* bør overvejes. Der bør ikke gives lægemidler, som hæmmer peristaltikken.

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

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

Anvendelse til patienter med leversygdom: hos patienter med eksisterende leverlidelser skal leverfunktionen monitoreres under behandling med meropenem. Dosisjustering er ikke nødvendig (se pkt. 4.2).

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

Samtidig behandling med meropenem og valproinsyre/natriumvalproat frarådes (se pkt. 4.5).

Meropenem "Stada" indeholder natrium.

Meropenem "Stada" 500 mg: Dette lægemiddel indeholder cirka 45 mg natrium per hætteglas med 500 mg, hvilket svarer til 2,3 % af den WHO anbefalede maksimale daglige indtagelse af 2000 mg natrium for en voksen.

Meropenem "Stada" 1 g: Dette lægemiddel indeholder cirka 90 mg natrium per hætteglas med 1 g, hvilket svarer til 4,5 % af den WHO anbefalede maksimale daglige indtagelse af 2000 mg natrium for en voksen.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

 Der er ikke udført specifikke forsøg med lægemiddelinteraktioner ud over forsøg med probenecid. Probenecid konkurrerer med meropenem om aktiv tubulær sekretion og hæmmer derved den renale udskillelse, hvorved eliminationshalveringstiden og plasmakoncentrationen af meropenem forøges.

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.

**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, at der udskilles små mængder meropenem i human modermælk. Meropenem kan påvises i meget lave koncentrationer i modermælk hos dyr. 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 eller betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Oversigt over sikkerhedsprofilen

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

Tabuleret risiko for bivirkninger

 Bivirkninger, der fremgår af tabellen med frekvensen "ikke kendt", blev ikke observeret hos de 2.367 patienter, som var inkluderet i de kliniske forsøg med intravenøs og intramuskulær meropenem før markedsføring, men er blevet rapporteret i perioden efter markedsføring.

 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), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste er anført først.

 **Tabel 1**

| **Organklasse** | **Hyppighed** | **Bivirkning** |
| --- | --- | --- |
| Infektioner og parasitære sygdomme | Ikke almindelig  | oral og vaginal candidiasis |
| Blod og lymfesystem | Almindelig | trombocytæmi  |
|  | Ikke almindelig | eosinofili, trombocytopeni, leukopeni, neutropeni  |
|  | Ikke kendt | agranulocytose, hæmolytisk anæmi |
| Immunsystemet | Ikke kendt | angioødem, anafylaksi (se pkt. 4.3 og 4.4) |
| Nervesystemet | Almindelig | Hovedpine  |
|  | Ikke almindelig | Paræstesier |
|  | Sjælden | kramper (se pkt. 4.4)  |
| Mave-tarm-kanalen | Almindelig | diarré, opkastning, kvalme, mavesmerter  |
|  | Ikke kendt | antibiotika-associeret kolitis (se pkt. 4.4) |
| Lever og galdeveje | Almindelig | forhøjede transaminaser, forhøjet alkalisk phosphatase i blodet, forhøjet lactatdehydrogenase i blodet. |
|  | Ikke almindelig | forhøjet bilirubin i blodet. |
| Hud og subkutane væv | Almindelig | udslæt, pruritus |
|  | Ikke almindelig | urticaria |
|  | Ikke kendt | toksisk epidermal nekrolyse, Stevens-Johnsons syndrom, erythema multiforme, lægemiddelfremkaldt reaktion med eosinofili and systemiske symptomer (DRESS Syndrom).  |
| Nyrer og urinveje | Ikke almindelig | forhøjet blodkreatinin, forhøjet urinstof i blodet |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | Almindelig | inflammation, smerte |
|  | Ikke almindelig | tromboflebit |
|  | Ikke kendt | smerte på injektionsstedet |

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

 Relativ overdosering kan forekomme hos patienter med nedsat nyrefunktion, hvis dosis ikke justeres som beskrevet under pkt. 4.2. Begrænsede post-marketing erfaringer indikerer, at hvis der opstår bivirkninger som følge af overdosering, vil bivirkningsprofilen være tilsvarende den beskrevet under pkt. 4.8, og bivirkningerne vil generelt være milde og forsvinde efter behandlingsophør eller ved dosisreduktion. Symptomatisk behandling bør overvejes.

Der sker en hurtig renal udskillelse hos patienter med normal nyrefunktion.

Meropenem og dens metabolit fjernes ved hæmodialyse.

**4.10 Udlevering**

 B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.0 Terapeutisk klassifikation**

ATC-kode: J 01 DH 02. Antibakterielle midler til systemisk anvendelse, 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 betalactam-antibiotika er det vist, at tiden, hvor meropenemkoncentrationen overstiger MIC (T>MIC), bedst korrelerer med effekten. I prækliniske modeller viste meropenem aktivitet, når plasmakoncentrationerne oversteg MIC for den inficerende organisme i cirka 40 % af doseringsintervallet. Dette mål er ikke blevet fastlagt klinisk.

Resistensmekanisme

Bakteriel resistens over for meropenem kan stamme fra: (1) Nedsat permeabilitet af den ydre membran på gramnegative bakterier (på grund af nedsat produktion af poriner), (2) nedsat affinitet af 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, aminoglycosider, makrolider og tetracycliner. Dog kan bakterier udvise resistens over for mere end en klasse antibiotika, når mekanismen omfatter impermeabilitet og/eller (en) efflukspumpe(er).

Grænseværdier

Kliniske grænseværdier for MIC for meropenem (2009-06-05, v 3.1) i henhold til European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) er opstillet nedenfor.

| Organisme | Følsomhed (S) (mg/l) | Resistens (R) (mg/l) |
| --- | --- | --- |
| *Enterobacteriaceae* | ≤ 2 | > 8 |
| *Pseudomonas* | ≤ 2 | > 8 |
| *Acetinobacter* | ≤ 2 | > 8 |
| *Streptococcus* gruppe A, B, C, G | ≤ 2 | > 2 |
| *Streptococcus pneumoniae*1 | ≤ 2 | > 2 |
| Andre streptokokker  | 2 | 2 |
| *Enterococcus* | -- | -- |
| *Staphylococcus*2 | Note 3 | Note 3 |
| *Haemophilus influenzae*1 og *Moraxella catarrhalis* | ≤ 2 | > 2 |
| *Neisseria meningitidis*2, 4 | ≤ 0,25 | > 0,25 |
| Grampositive anaerober | ≤ 2 | > 8 |
| Gramnegative anaerober | ≤ 2 | > 8 |
| Ikke-artsrelaterede grænseværdier5 | ≤ 2 | > 8 |
| 1 Grænseværdier for meropenem for *Streptococcus pneumoniae* og *Haemophilus influenzae* ved meningit er 0,25/1 mg/l.2 Stammer med MIC-værdier over S/I-grænseværdien er 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 over for meropenem er udledt af methicillinfølsomheden.4 Meropenems grænseværdi for *Neisseria meningitidis* relaterer alene til meningit.5 Ikke-artsrelaterede grænseværdier er hovedsageligt blevet fastlagt udfra PK/PD-data og er uafhængige af MIC-fordelingerne for specifikke arter. De skal bruges til arter, som ikke er angivet i tabellen eller fodnoterne.-- = Følsomhedstest anbefales ikke, da arten er et dårligt mål for behandling med dette lægemiddel. |

Prævalensen af 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$* |
| *Staphylococcus aureus* (methicillinfølsomme)*£* |
| *Staphylococcus* arter (methicillinfølsomme) inklusive *Staphylococcus epidermidis* |
| *Streptococcus agalactiae* (gruppe B) |
| *Streptococcus milleri* gruppe *(S. anginosus, S. constellatus* og *S. intermedius)* |
| *Streptococcus pneumoniae* |
| *Streptococcus pyogenes* (gruppe A) |
|  |
| Gramnegative aerober |
| *Citrobacter freudii* |
| *Citrobacter koseri* |
| *Enterobacter aerogenes* |
| *Enterobacter cloacae* |
| *Escherichia coli* |
| *Haemophilus influenzae* |
| *Klebsiella oxytoca* |
| *Klebsiella pneumoniae* |
| *Morganella morganii* |
| *Neisseria meningitidis* |
| *Proteus mirabilis* |
| *Proteus vulgaris* |
| *Serratia marcescens* |
|  |
| Grampositive anaerober |
| *Clostridium perfringens* |
| *Peptoniphilus asaccharolyticus* |
| *Peptostreptococcus* arter (*inklusive P. micros, P. anaerobius, P. magnus)* |
|  |
| Gramnegative anaerober |
| *Bacteroides caccae* |
| *Bacteroides fragilis* gruppen |
| *Prevotella bivia* |
| *Prevotella disiens* |
|  |
| Arter for hvilke erhvervet resistens kan være et problem |
| Grampositive aerober |
| *Entercoccus faecium$*† |

|  |
| --- |
|  |
| Gramnegative aerober |
| *Acinetobacter* arter |
| *Burkholderia cepacia* |
| *Pseudomonas aeruginosa* |
|  |
| Arveligt 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.  |

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

 Hos raske personer er den gennemsnitlige halveringstid omkring 1 time. Det gennemsnitlige fordelingsvolumen er omkring 0,25 l/kg (11‑27 liter), og den gennemsnitlige clearance er 287 ml/min ved 250 mg faldende til 205 ml/min ved 2 g. Doser på 500 mg, 1 g og 2 g infunderet i løbet af 30 minutter giver en gennemsnitlig Cmax-værdi på henholdsvis cirka 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 henholdsvis 52 og 112 μg/ml ved doser på 500 mg og 1 g. Der forekommer ikke akkumulering af meropenem ved administration af flere doser hver 8. time til personer med normal nyrefunktion.

 Et klinisk forsøg med 12 patienter har vist sammenlignelige værdier for Cmax og halveringstid efter administration af 1 g hver 8. time efter operation for intraabdominal infektion, mens der sås et større fordelingsvolumen på 27 liter.

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 peritoneale ekssudater.

Biotransformation

Meropenem metaboliseres ved hydrolyse af betalactamringen, 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 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 (kreatininclearence <2 ml/min) sammenlignet med raske personer (kreatininclearence >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, kreatinin-clearance og alder.

Pædiatri

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

Meropenem tolereres generelt godt af centralnervesystemet. Der blev set påvirkning i akutte toksicitetsstudier hos gnavere ved doser over 1 g/kg.

I.v. LD50 for meropenem er større end 2 g/kg hos gnavere.

I studier af op til 6 måneders varighed 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.

I et præliminært forsøg med aber var der stigende tegn på aborter ved doser på 500 mg/kg.

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

 Meropenems eneste metabolit havde samme toksicitetsprofil i dyrestudier.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

 Natriumcarbonat

**6.2 Uforligeligheder**

 Meropenem "Stada" må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

**6.3 Opbevaringstid**

 Uåbnet: 4 år.

Efter rekonstituering:

Den rekonstituerede opløsning til intravenøs injektion eller infusion bør anvendes med det samme. Tidsintervallet fra påbegyndelse af rekonstituering og til afslutning af den intravenøse injektion eller infusion bør ikke overstige en time.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

 Dette lægemiddel har ingen særlige krav til opbevaringsforholdene.

 Må ikke nedfryses.

**6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

 Meropenem "Stada" 500 mg:

674 mg pulver i en 20 ml type I farveløs hætteglas med butyl gummi (type I) lukning og forseglet med aluminium låg.

Meropenem "Stada" 1 g:

1348 mg pulver i en 30 ml type I farveløs hætteglas med butyl gummi (type I) lukning og forseglet med aluminium låg.

Dette lægemiddel leveres i pakningsstørrelser på 1 eller 10 hætteglas.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

Injektion

Meropenem, som skal bruges til intravenøs bolusinjektion, skal fortyndes med sterilt vand til injektionsvæsker (50 mg/mL).

Infusion

Til intravenøs infusion kan Meropenem opløsningen danne med sterilt vand til injektion eller fortyndes direkte med 0,9 % natriumchlorid eller 5 % glucoseopløsning til infusion. Opløsningen vil yderlige blive fortyndet med 0,9% natriumchlorid eller 5% glukose opløsning (koncentration kan variere fra 1 til 20 mg/mL).

For opbevaring af den dannede medicinske opløsning, se punkt 6.3.

Hvert hætteglas er til éngangsbrug.

Fremstilling og administration skal foregå under anvendelse af aseptiske standardteknikker.

Omrystes grundigt indtil alt er opløst.

Opløsningen skal tjekkes visuelt for partikler inden brug. Kun en klar gul opløsning, fri for synlige partikler kan bruges.

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

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

 STADA Arzneimittel AG

Stadastr. 2-18

61118 Bad Vilbel

Tyskland

**Repræsentant**

PharmaCoDane Aps

Marielundvej 46 A

2730 Herlev

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

 500 mg: 48869

1 g: 48870

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 18. oktober 2012

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 27. september 2021