

 1. november 2022

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

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

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

32685

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Meropenem "Thrive"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

500 mg

Hvert hætteglas indeholder meropenemtrihydrat svarende til 500 mg vandfri meropenem.

1000 mg

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 2 mEq natrium (cirka 45,1 mg).

- Hvert 1 g hætteglas indeholder 208 mg natriumcarbonat, hvilket svarer til 4 mEq natrium (cirka 90,2 mg).

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

• Svær pneumoni, inklusive hospitals- og respiratorassocieret pneumoni

• Bronkopulmonale infektioner i forbindelse med cystisk fibrose

• Komplicerede urinvejsinfektioner

• Komplicerede intraabdominale infektioner

• Intra- og postpartum infektioner

• Komplicerede hud- og bløddelsinfektioner

• Akut bakteriel meningitis

Meropenem "Thrive" kan anvendes til behandling af neutropeniske patienter med feber, der formodes at skyldes en bakterieinfektion.

Behandling af patienter med bakteriæmi, som opstår i forbindelse med, eller som formodes 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 indgivelsesmåde**

**Dosering**

Nedenstående tabeller indeholder generelle anbefalinger for dosering.

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

Ved behandling af visse infektionstyper, såsom infektioner forårsaget af mindre følsomme bakteriearter (f.eks. *Enterobacteriaceae, Pseudomonas aeruginosa* eller *Acinetobacter* spp.) eller meget svære infektioner, 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 nedsat nyrefunktion er yderligere overvejelser angående dosis nødvendige (se yderligere nedenfor).

Voksne og unge

|  |  |
| --- | --- |
| **Infektioner**  | **Dosis, som skal administreres hver 8. time** |
| Svær pneumoni inklusive hospitals- og respiratorassocieret 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 |
| Behandling af neutropeniske patienter med feber | 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 en intravenøs bolusinjektion over cirka 5 minutter. Der er kun begrænsede sikkerhedsdata, som understøtter administrationen af en dosis på 2 g til voksne som intravenøs bolusinjektion.

*Nedsat nyrefunktion*

Dosis til voksne og unge skal justeres, når kreatinin-clearance er mindre end 51 ml/min, som vist nedenfor. Der er kun begrænsede data, som understøtter brug af disse dosisjusteringer for en dosisenhed på 2 g.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Kreatinin-clearance(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 fornødne 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 kreatinin-clearance over 50 ml/min.

Pædiatrisk population

*Børn under 3 måneder*

Meropenems sikkerhed og virkning hos børn under 3 måneder er ikke klarlagt, og det optimale dosisregime er ikke identificeret. Begrænsede farmakokinetiske data antyder dog, at 20 mg/kg hver 8. time vil være et passende dosisregime (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** |
| Svær pneumoni inklusive hospitals- og respiratorassocieret 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  |
| Behandling af neutropeniske patienter med feber | 20 mg/kg  |

*Børn, der vejer over 50 kg*

Voksendosis skal administreres.

Der er ingen erfaring med børn med nedsat nyrefunktion.

**Administration**

Meropenem "Thrive" gives 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 en 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 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 betalaktamantibiotika (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 passende antibiotika og risikoen for selektion af carbapenemresistente bakterier.

Resistens over for *Enterobacteriaceae, Pseudomonas aeruginosa og Acinetobacter spp*

Resistens over for penemer hos *Enterobacteriaceae, Pseudomonas aeruginosa* og *Acinetobacter* spp, varierer inden for den Europæiske Union. Ordinerende læger anbefales at tage den lokale forekomst af resistens over for penemer hos disse bakterier i betragtning.

Overfølsomhedsreaktioner

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

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

Alvorlige kutane bivirkninger (SCAR) som f.eks. 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 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.

Krampeanfald

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 (nedsat leverfunktion med kolestase og cytolyse) (se pkt. 4.8).

Anvendelse hos 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

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

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Meropenem "Thrive" pulver til injektions-/infusionsvæske, opløsning, indeholder natrium.

*Meropenem "Thrive" 500 mg*

Dette lægemiddel indeholder 45,1 mg natrium pr. 500 mg, svarende til 2,25 % af den WHO anbefalede maksimale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

*Meropenem "Thrive" 1 g*

Dette lægemiddel indeholder 90,2 mg natrium pr. 1 g, svarende til 4,50 % 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 interaktionssstudier ud over studier 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.

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 niveau af valproat i blodet ved samtidig administration med carbapenemlægemidler, hvilket resulterede i, at valproatniveauet faldt 60-100 % i løbet af cirka to dage. På grund af den hurtigt indtrædende virkning og omfanget af faldet, vurderes det, at det ikke er muligt at håndtere samtidig administration af valproinsyre/natriumvalproat/valpromid og carbapenemer, hvorfor dette skal undgås (se pkt. 4.4).

Orale antikoagulantia

Samtidig administration af antibiotika og warfarin kan forstærke den antikoagulerende effekt. Der har været rapporteret mange tilfælde af forøget antikoagulerende effekt af orale antikoagulantia, inklusive warfarin, hos patienter, der samtidig får antibakterielle lægemidler. Risikoen kan variere afhængigt 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 Graviditet og amning**

Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data fra anvendelse af meropenem til gravide kvinder.

Dyreforsøg indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger hvad angår reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

Som en sikkerhedsforanstaltning bør Meropenem undgås under graviditeten.

Amning

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

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

Ikke mærkning.

Der er ikke foretaget undersøgelser af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Det skal dog ved kørsel og betjening af maskiner tages i betragtning, at hovedpine, paræstesi og kramper er blevet rapporteret for meropenem.

**4.8 Bivirkninger**

Resumé af sikkerhedsprofilen

I en gennemgang af 4.872 patienter med 5.026 meropenembehandlinger 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 meropenembivirkninger 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 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 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 | eosinofili, trombocytopeni, leukopeni, neutropeni, agranulocytose, hæmolytisk anæmi |
| Immunsystemet  | Ikke almindelig | angioødem, anafylaksi (se pkt. 4.3 og 4.4) |
| Psykiske forstyrrelser | Sjælden | delirium |
| Nervesystemet  | Almindelig  | hovedpine  |
| Ikke almindelig  | paræstesi |
| Sjælden | 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  | urticaria, toksisk epidermal nekrolyse, Stevens-Johnsons syndrom, erythema multiforme (se pkt. 4.4) |
| Ikke kendt | lægemiddelfremkaldt reaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), akut generaliseret eksantematøs pustulose (se pkt. 4.4) |
| Nyrer og urinveje  | Ikke almindelig  | forhøjet kreatinin i blodet, forhøjet urinstof i blodet  |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet  | Almindelig  | inflammation, smerte  |
| Ikke almindelig  | tromboflebit, smerte på injektionsstedet |

Pædiatrisk population

Meropenem er godkendt til børn over 3 måneder. Der er ikke evidens for en øget risiko for bivirkninger hos børn baseret på de begrænsede tilgængelige data. Alle indrapporteringer var konsistente med hændelser observeret hos 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 erfaringer efter markedsføring indikerer, at hvis der opstår bivirkninger som følge af overdosering, vil bivirkningsprofilen være tilsvarende den beskrevet under pkt. 4.8, og bivirkningerne vil generelt være milde og forsvinde efter behandlingsophør eller ved dosisreduktion. Symptomatisk behandling skal overvejes.

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

Meropenem og dens metabolit udskilles ved hæmodialyse.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.0 Terapeutisk klassifikation**

ATC-kode: J01DH02. Antibakterielle midler til systemisk brug, carbapenemer.

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Virkningsmekanisme

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

Farmakokinetiske/farmakodynamiske (PK/PD) forhold

Som med andre betalaktamantibiotika har den tid, meropenemkoncentrationen overstiger MIC (T>MIC), vist den bedste korrelation med virkningen. I prækliniske modeller udviste meropenem aktivitet, når plasmakoncentrationerne overstiger MIC for de inficerende organismer over cirka 40 % af doseringsintervallet. Dette mål er ikke blevet etableret 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 carbapenemresistente bakterier har været rapporteret inden for den Europæiske Union.

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

Grænseværdier

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

**EUCAST kliniske MIC-grænseværdier for meropenem (2020-01-01, v 10.0)**

| **Organisme** | **Følsomhed (S) (mg/l)** | **Resistens (R) (mg/l)** |
| --- | --- | --- |
| *Enterobacteriaceae*  | ≤ 2  | > 8  |
| *Pseudomonas* spp*.* | ≤ 2  | > 8  |
| *Acinetobacter* spp. | **≤** 2  | > 8  |
| Streptococcus gruppe A, B, C og G  | Note 5 | Note 5 |
| *Streptococcus pneumoniae1* | **≤** 2  | > 2  |
| Viridans gruppe streptococci*2* | **≤** 2 | > 2 |
| *Staphylococcus* spp. | Note 3 | Note 3 |
| *Haemophilus influenzae1* og *Moraxella catarrhalis2* | ≤ 2  | > 2  |
| *Neisseria meningitidis2,4* | ≤ 0,25  | > 0,25  |
| Grampositive anaerober undtagen *Clostridium difficile* | ≤ 2  | > 8  |
| Gramnegative anaerober  | ≤ 2  | > 8  |
| *Listeria monocytogenes* | ≤ 0,25  | > 0,25  |
| Ikke-artsrelaterede grænseværdier5 | ≤ 2  | > 8  |
| *Kingella kingae* | ≤ 0,03 | > 0,03 |
| *Enterococcus* spp. | --  | --  |
| *Aerococcus sanguinicola* og *urinae* | ≤ 0,25  | > 0,25  |
| *Burkholderia pseudomallei* | ≤ 2  | > 2  |

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

2 Isolater (ikke-modtagelige) 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.

3 For stafylokokker er følsomheden over for carbapenemer udledt af følsomheden for cefoxitin.

4 Grænseværdierne relaterer sig udelukkende til meningit.

5 Følsomheden af *streptococcus*-grupperne A, B, C og G for carbapenemer er udledt fra penicillinfølsomheden.

Prævalensen for erhvervet resistens kan variere afhængigt 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 visse typer af infektioner, bør der søges professionel rådgivning.

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

**Almindeligt følsomme arter**

Grampositive aerober

*Enterococcus faecalis$*

*Staphylococcus aureus* (methicillinfølsomme)£

*Staphylococcus* spp.(methicillinfølsomme) herunder *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 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*

Grampositive anaerober

*Clostridium perfringens*

*Peptoniphilus asaccharolyticus*

*Peptostreptococcus* spp. (herunder *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

*Enterococcus faecium$†*

Gramnegative aerober

*Acinetobacter* spp.

*Burkholderia cepacia*

*Pseudomonas aeruginosa*

**Arveligt resistente organismer**

Gramnegative aerober

*Stenotrophomonas maltophilia*

*Legionella* spp.

**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 følsomhedsdata for *in vitro B.mallei* og *B. pseudomallei* og på begrænsede humane data. Den behandlende læge skal følge nationale og/eller internationale konsensusdokumenter angående behandling af snive og melioidose.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Hos raske personer er den gennemsnitlige halveringstid omkring 1 time. Det gennem­snitlige fordelingsvolumen er omkring 0,25 l/kg (11-27 l), og den gennemsnitlige *clearance* er 287 ml/min ved 250 mg faldende til 205 ml/min ved 2 g. Doser på 500, 1.000 og 2.000 mg infunderet i løbet af 30 minutter giver en gennemsnitlig Cmax-værdi på cirka 23, 49 og 115 μg/ml, svarende til AUC-værdier på 39,3; 62,3 og 153 μg.t/ml. Efter infusion i løbet af 5 minutter er Cmax-værdierne 52 og 112 μg/ml efter doser på henholdsvis 500 og 1.000 mg. Der forekommer ikke akkumulering af meropenem ved administration af flere doser hver 8. time til personer med normal nyrefunktion.

Et klinisk 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 l.

Fordeling

Den gennemsnitlige plasmaproteinbinding for meropenem var cirka 2 % og var uafhængig af koncentrationen. Efter hurtig administration (5 minutter eller mindre) er farmakokinetikken bieksponentiel, men dette var meget mindre evident efter 30 minutters infusion. Meropenem er vist at penetrere godt ind i forskellige kropsvæsker og væv inklusive lunger, bronkiale sekreter, galde, cerebrospinalvæske, gynækologiske væv, hud, fascie, muskler og peritoneal ekssudat.

Biotransformation

Meropenem metaboliseres ved hydrolyse af betalaktamringen, hvorved der dannes en mikrobiologisk inaktiv metabolit. *In vitro* udviser meropenem en nedsat følsomhed over for hydrolyse ved hjælp af humant dehydropeptidase-I (DHP-I), sammenlignet med imipenem, og der er ikke behov for samtidig administration af en DHP-I hæmmer.

Elimination

Meropenem udskilles hovedsageligt uomdannet via nyrerne. Omkring 70 % (50-75 %) af den indgivne dosis udskilles uomdannet inden for 12 timer. Yderligere 28 % genfindes som den mikrobielt inaktive metabolit. Fækal elimination udgør kun omkring 2 % af dosis. Den registrerede renale *clearance* og effekten af probenecid viser, at meropenem undergår både 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 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 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 personer med tilsvarende nyrefunktion. En populationsmodel udviklet ud fra 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 bortset fra de yngste patienter (< 6 måneder: t1/2 1,6 timer). De gennemsnitlige værdier for meropenem-*clearance* var 5,8 ml/min/kg (6-12 år), 6,2 ml/min/kg (2-5 år), 5,3 ml/min/kg (6-23 måneder) og 4,3 ml/min/kg (2-5 måneder). Cirka 60 % af dosis udskilles i urinen i løbet af 12 timer som meropenem og yderligere 12 % som metabolit. Meropenemkoncentrationer i cerebrospinalvæsken hos børn med meningit er cirka 20 % af det samtidige plasmaniveau, selvom der er signifikant interindividuel variabilitet.

Meropenems farmakokinetik hos nyfødte, der kræver antiinfektiøs behandling, har vist, at *clearance* er større hos nyfødte med højere kronologisk eller gestationel alder. Den totale gennemsnitlige halveringstid var 2,9 timer. Monte Carlo simulering baseret på en populations farmakokinetisk 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 Prækliniske 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 efter én 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 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 dyreforsøgene.

Meropenems eneste metabolit havde samme toksicitetsprofil i dyrestudier.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Natriumcarbonat, vandfri

**6.2 Uforligeligheder**

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

**6.3 Opbevaringstid**

2 år

Efter rekonstitution

*Administrering af intravenøs* *bolusinjektion*

En opløsning til bolus injektion fremstilles ved at opløse lægemidlet i vand til injektion til en slutkoncentration på 50 mg/ml. Der er påvist kemisk og fysisk stabilitet for en klargjort opløsning til bolusinjektion i 3 timer ved 25 °C eller i 12 timer i køleskab (2-8 °C).

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt bør produktet anvendes med det samme, medmindre metoden til åbning/rekonstitution/fortynding udelukker risikoen for mikrobiologisk kontaminering.

Anvendes det rekonstituerede lægemiddel ikke med det samme, er opbevaringstid og -forhold brugerens ansvar.

*Administrering af intravenøs infusion*

En opløsning til infusion fremstilles ved at opløse lægemidlet i enten 0,9 % natriumchloridopløsning til infusion eller 5 % dextroseopløsning til infusion til en slutkoncentration på 1 til 20 mg/ml.

Der er påvist kemisk og fysisk stabilitet for en klargjort opløsning til infusion med 0,9% natriumchloridopløsning i 3 timer ved 25 °C eller i 24 timer i køleskab (2-8 °C).

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt bør produktet anvendes med det samme, medmindre metoden til åbning/rekonstitution/fortynding udelukker risikoen for mikrobiologisk kontaminering.

Anvendes det rekonstituerede lægemiddel ikke med det samme, er opbevaringstid og -forhold brugerens ansvar.

Den rekonstituerede opløsning af produktet i 5 % glucoseopløsning bør anvendes straks.

Den rekonstituerede opløsning må ikke fryses.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Opbevaringsforhold efter rekonstitution af lægemidlet, se pkt. 6.3.

Den rekonstituerede opløsning må ikke fryses.

**6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

500 mg

Et 10 ml Type II hætteglas med prop (grå brombutylgummiprop).

1000 mg

Et 20 ml Type II hætteglas med prop (grå brombutylgummiprop).

Pakningsstørrelser: 10 hætteglas.

Ikke alle pakningstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

Injektion

Meropenem "Thrive", som skal bruges til intravenøs bolusinjektion, skal rekonstitueres med sterilt vand til injektionsvæske.

Infusion

Til intravenøs infusion kan Meropenem "Thrive" hætteglassene rekonstitueres direkte med 0,9 % natriumchlorid eller 5 % glucoseopløsning til infusionsvæske.

Hvert hætteglas er til engangsbrug.

Klargøring og administration af opløsningen skal udføres med aseptiske standardteknikker.

Opløsningen skal rystes før brug.

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

Ikke anvendt antibiotisk opløsning samt alle materialer, der er blevet brugt til administration, skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Thrive Pharma Ltd

12 Nikolay Haytov Str., Floor 5, Office 19

1113 Sofia

Bulgarien

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

500 mg: 66805

1000 mg: 66806

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

18. marts 2022

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

1. november 2022