



8. februar 2021

PRODUKTRESUMÉ

for

Meropenem "Bradex", pulver til injektions-/infusionsvæske, opløsning

0. D.SP.NR.

30465

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Meropenem "Bradex"

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Meropenem "Bradex" 500 mg:

Hvert hætteglas indeholder meropenemtrihydrat svarende til 500 mg vandfri meropenem.

Meropenem "Bradex" 1 g

Hvert hætteglas indeholder meropenemtrihydrat svarende til 1 g vandfri meropenem.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på:

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

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

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver til injektions-/infusionsvæske, opløsning

Et hvidt til lysegult pulver.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

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

- Alvorlig pneumoni, inklusive nosokomial og ventilator-associeret pneumoni.
- Bronkopulmonale infektioner i forbindelse med cystisk fibrose
- Komplerede urinvejsinfektioner

- Komplicerede intraabdominale infektioner
- Intra- og postpartum infektioner
- Komplicerede hud- og bløddelsinfektioner
- Akut bakteriel meningit

Meropenem "Bradex" kan anvendes til behandling af patienter med neutropeni og feber, som mistænkes at være forårsaget af en bakteriel infektion.

Behandling af patienter med bakteriami, der opstår i forbindelse med, eller er mistænkt for at være forbundet med nogen af de infektioner, der er anført ovenfor.

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

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Dosering

Tabellerne nedenfor giver generelle doseringsanbefalinger.

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

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

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

Voksne og unge

Infektion	Dosis, som skal administreres hver 8. time
Alvorlig pneumoni, inklusive nosokomial og ventilator-associeret 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 15-30 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 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.

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

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

Dosisanbefalinger er ikke fastlagt for patienter, som får peritonealdialyse.

Nedsat leverfunktion

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

Dosis til ældre patienter

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

Pædiatrisk population

Børn under 3 måneder

Sikkerhed og virkning af meropenem er ikke 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
Alvorlig pneumoni, inklusive nosokomial og ventilator-associeret 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 med en kropsvægt over 50 kg

Voksendosis skal administreres.

Der er ingen erfaring med børn med nedsat nyrefunktion.

Administration

Meropenem gives sædvanligvis som intravenøs infusion i løbet af 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 i løbet af 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 rekonstituering af lægemidlet før administration se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

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

Overfølsomhed over for andre carbapenemantibiotika.

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

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

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

Enterobacteriaceae, Pseudomonas aeruginosa og Acinetobacter spp. resistens

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

Overfølsomhedsreaktioner

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

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

Antibiotika-associeret colitis

Der har været rapporteret antibiotika-associeret colitis og pseudomembranøs colitis, som i sværhedsgrad har varieret fra lette til livstruende, for næsten alle antibiotika, inklusive meropenem. Det er derfor vigtigt at overveje denne diagnose hos patienter, som får diarré under eller efter administration af meropenem (se pkt. 4.8).

Seponering af meropenembehandlingen og administration af specifik behandling for *Clostridium difficile* bør overvejes. Der bør ikke gives lægemidler, som hæmmer peristaltikken.

Kramper

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

Monitorering af leverfunktion

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

Patienter med leversygdom: Hos patienter med leverlidelser i anamnesen skal leverfunktionen monitoreres under behandling med meropenem. Dosisjustering er ikke nødvendig (se pkt. 4.2).

Direkte antiglobulintest (Coombs test) serokonversion

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

Samtidig brug med valproinsyre/natriumvalproat/valpromid

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

Meropenem "Bradex" indeholder natrium.

Meropenem "Bradex" 500 mg: Dette lægemiddel indeholder cirka 2,0 mEq natrium per dosis på 500 mg, hvilket der skal tages højde for ved behandling af patienter på saltfattig diæt.

Meropenem "Bradex" 1 g: Dette lægemiddel indeholder cirka 4,0 mEq natrium per dosis på 1 g, hvilket der skal tages højde for ved behandling af patienter på saltfattig diæt.

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 antibiotikumets bidrag til stigningen i INR (international normaliseret ratio) er vanskelig at vurdere. Det anbefales, at INR monitoreres hyppigt under og kort tid efter samtidig administration af antibiotika og et oralt antikoagulans.

Pædiatrisk population

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

4.6 Graviditet og amning

Graviditet

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

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

Som en sikkerhedsforanstaltning bør meropenem ikke anvendes under graviditet.

Amning

Små mængder meropenem er rapporteret udskilt i modermælk. Meropenem bør ikke anvendes til ammende kvinder, med mindre den potentielle fordel for moderen berettiger den potentielle risiko for barnet.

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Ikke mærkning.

Der er ikke foretaget undersøgelser af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Ved kørsel eller betjening af maskiner skal der dog tages højde for, at der er rapporteret om hovedpine, paræstesi og kramper ved brug af meropenem.

4.8 Bivirkninger

Oversigt over sikkerhedsprofilen

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

Resumé af bivirkninger i tabelform

I tabellen nedenfor er alle bivirkninger anført efter organklasse og hyppighed: Meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); sjældnen ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); meget sjældnen ($< 1/10.000$) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter faldende alvorlighed.

Tabel 1

Systemorganklasse	Hyppighed	Bivirkning
Infektioner og parasitære sygdomme	Ikke almindelig	Oral og vaginal candidiasis
Blod- og lymfesystem	Almindelig	Trombocytæmi
	Ikke almindelig	Eosinofili, trombocytopeni, leukopeni, neutropeni, agranulocytose, hæmolytisk anæmi
Immunsystemet	Ikke almindelig	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 almindelig	Antibiotikumassocieret colitis (se pkt. 4.4)
Lever og galdeveje	Almindelig	Forhøjede transaminaser, forhøjet alkalisk fosfatase i blodet, forhøjet laktatdehydrogenase i blodet
	Ikke almindelig	Forhøjet bilirubin i blodet
Hud og subkutane væv	Almindelig	Udslæt, kløe
	Ikke almindelig	Urticaria, toksisk epidermal nekrolyse, Stevens Johnson's syndrom, erythema multiforme.
	Ikke kendt	Lægemiddelreaktioner med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS-syndrom)
Nyrer og urinveje	Ikke almindelig	Forhøjet blodkreatinin, forhøjet blodurinstof
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Almindelig	Inflammation, smerte
	Ikke almindelig	Tromboflebitis, smerte på injektionsstedet

Pædiatrisk population

Meropenem "Bradex" er godkendt til børn i alderen 3 måneder og ældre. Der er ingen tegn på en øget risiko for uønskede bivirkninger hos børn baseret på de begrænsede tilgængelige data. Alle modtagne rapporter var i overensstemmelse med de observerede hændelser i den voksne befolkning.

Indberetning af formodede bivirkninger

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

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S
Websted: www.meldenbivirkning.dk

4.9 Overdosering

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

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

Meropenem og dens metabolit udskilles ved hæmodialyse.

4.10 Udlevering

B

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.0 Terapeutisk klassifikation

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

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Virkningsmekanisme

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

Farmakokinetiske/farmakodynamiske (PK/PD) forhold

Som for andre betalaktamantibiotika er det vist, at tiden, hvor meropenemkoncentrationen overstiger MIC ($T > MIC$), bedst korrelerer med virkningen. I prækliniske modeller viste

meropenem aktivitet, når plasmakoncentrationerne oversteg MIC for den inficerende organisme i cirka 40 % af doseringsintervallet. Dette mål er ikke blevet fastlagt klinisk.

Resistensmekanisme

Bakteriel resistens over for meropenem kan stamme fra: (1) nedsat permeabilitet af den ydre membran på gramnegative bakterier (på grund af nedsat produktion af poriner), (2) nedsat affinitet til target PBP'er, (3) forøget ekspresion 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 (2013-02-11, v 3.1)

Organisme	Følsomhed (S) (mg/l)	Resistens (R) (mg/l)
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 2	> 8
<i>Pseudomonas</i> spp.	≤ 2	> 8
<i>Acinetobacter</i> spp.	≤ 2	> 8
<i>Streptococcus</i> groups A, B, C og G	note 6	note 6
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹	≤ 2	> 2
Streptokokker af Viridansgruppen ²	≤ 2	> 2
<i>Enterococcus</i> spp.	--	--
<i>Staphylococcus</i> spp.	note 3	note 3
<i>Haemophilus influenzae</i> ^{1,2} og <i>Moraxella catarrhalis</i> ²	≤ 2	> 8
<i>Neisseria meningitidis</i> ^{2,4}	≤ 0.25	> 0.25
Grampositive anaerobes med undtagelse af <i>Clostridium difficile</i>	≤ 2	> 8
Gramnegative anaerobes	≤ 2	> 8
<i>Listeria monocytogenes</i>	≤ 0.25	> 0.25
Ikke-artsrelaterede grænseværdier ⁵	≤ 2	> 8

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

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

³ Følsomheden af stafylokokker over for carbapenemer er udledt af cefoxitinfølsomheden.

⁴ Grænseværdi relaterer alene til meningit.

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

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

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

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

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

Almindeligt følsomme arter

Grampositive aerobes

Enterococcus faecalis^s

Staphylococcus aureus (methicillinfølsomme)^t

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 aerobes

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 anaerobier

Clostridium perfringens
Peptoniphilus asaccharolyticus
Peptostreptococcus arter (inklusive *P. micros*, *P. anaerobius*, *P. magnus*)

Gramnegative anaerobier

Bacteroides caccae
Bacteroides fragilis gruppen
Prevotella bivia
Prevotella disiens

Arter for hvilke erhvervet resistens kan være et problem

Grampositive aerobe

Enterococcus faecium^{§†}

Gramnegative aerobe

Acinetobacter arter
Burkholderia cepacia
Pseudomonas aeruginosa

Arveligt resistente organismer

Gramnegative aerobe

Stenotrophomonas maltophilia
Legionelle 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 $\geq 50\%$ i et eller flere EU-lande.

Snive og melioidose: Anvendelse af meropenem til mennesker er baseret på *in vitro* *B. mallei*- og *B. pseudomallei*-følsomhedsdata og på begrænsede humane data. Den behandlende læge skal følge nationale og/eller internationale konsensusdokumenter angående behandling af snive og melioidose.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Hos raske personer er den gennemsnitlige halveringstid omkring 1 time; det gennemsnitlige fordelingsvolumen er omkring 0,25 l/kg (11-27 liter), og den gennemsnitlige clearance er 287 ml/min ved 250 mg faldende til 205 ml/min ved 2 g. Doser på 500, 1.000 og 2.000 mg infunderet i løbet af 30 minutter giver en gennemsnitlig

C_{\max} -værdi på cirka 23, 49 og 115 $\mu\text{g}/\text{ml}$ henholdsvis, svarende til AUC-værdier på 39,3; 62,3 og 153 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$. Efter infusion i løbet af 5 minutter er C_{\max} -værdierne 52 og 112 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ved doser på henholdsvis 500 og 1.000 mg. Der forekommer ikke akkumulering af meropenem ved administration af flere doser hver 8. time til personer med normal nyrefunktion.

Et klinisk forsøg med 12 patienter har vist sammenlignelige værdier for C_{\max} og halveringstid efter administration af 1.000 mg hver 8. time efter operation for intraabdominal infektion, mens der sås et større fordelingsvolumen på 27 liter.

Fordeling

Den gennemsnitlige plasmaproteinbinding for meropenem var cirka 2% og var uafhængig af koncentrationen. Efter hurtig administration (5 minutter eller mindre) er farmakokinetikken biekspontiel, men dette var meget mindre evident efter 30 minutters infusion.

Meropenem er vist at penetrere godt ind i forskellige kropsvæsker og væv inklusive lunger, bronkiale sekreter, galde, cerebrospinalvæske, gynækologiske væv, hud, fascie, muskler og peritoneal ekssudat.

Biotransformation

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

Elimination

Meropenem udskilles hovedsageligt uomdannet via nyrerne; omkring 70 % (50-75 %) af den indgivne dosis udskilles uomdannet inden for 12 timer. Yderligere 28 % genfindes som den mikrobielt inaktive metabolit. Fækal elimination udgør kun omkring 2 % af dosis. Den registrerede renale clearance og effekten af probenecid viser, at meropenem både undergår filtration og tubulær sekretion.

Nyreinsufficiens

Nedsat nyrefunktion resulterer i højere plasma-AUC og en længere halveringstid for meropenem. Der var AUC-forøgelse på 2,4 gange hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion (kreatinin-clearance 33-74 ml/min), 5 gange hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatinin-clearance 4-23 ml/min) og 10 gange hos hæmodialysepatienter (kreatinin-clearance <2 ml/min) sammenlignet med raske personer (kreatinin-clearance >80 ml/min). AUC for den mikrobiologisk inaktive åben-ringede-metabolit var også betydeligt forøget hos patienter med nedsat nyrefunktion. Dosisjustering anbefales til patienter med en moderat til svært nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2).

Meropenem udskilles via hæmodialyse med en clearance under hæmodialysen, der er cirka 4 gange højere end hos patienter med anuri.

Leverinsufficiens

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

Voksne patienter

Farmakokinetiske studier med patienter har ikke vist nogle signifikante farmakokinetiske forskelle i forhold til raske personer med tilsvarende nyrefunktion. En populationsmodel udviklet af data fra 79 patienter med intraabdominal infektion eller pneumoni, har vist, at det centrale volumen afhænger af vægt, kreatinin-clearance og alder.

Pædiatri

Farmakokinetikken hos spædbørn og børn med infektioner, som fik doser på 10, 20 og 40 mg/kg har vist C_{max} -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: $t_{1/2} = 1,6$ 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 antiinfektøs 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 eller flere administration(er) og hos aber ved 500 mg/kg i et 7-dages forsøg.

Meropenem tolereres generelt godt af centralnervesystemet. Der blev set påvirkning i akutte toksicitetsstudier i gnavere ved doser over 1.000 mg/kg.

Den intravenøse LD_{50} for meropenem er større end 2.000 mg/kg hos gnavere.

I studier på op til 6 måneder med gentagen dosering til hunde sås kun en mindre påvirkning inklusive et fald i røde blodcelleparametre.

Der var ikke tegn på mutagent potentiale i en konventionel serie af tests og heller ingen tegn på reproduktionstoksicitet inklusive teratogent potentiale i undersøgelser med rotter ved doser op til 750 mg/kg og med aber ved doser op til 360 mg/kg.

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

Meropenems eneste metabolit havde samme toksicitetsprofil i dyreforsøg.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Natriumcarbonat (E 500(I))

6.2 Uforlideligheder

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

6.3 Opbevaringstid

4 år.

Efter rekonstituering:

Indgivelse ved intravenøs bolusinjektion

En opløsning til bolusinjektion fremstilles ved at opløse lægemidlet i vand til injektionsvæsker til en endelig koncentration på 50 mg/ml. Der er påvist kemisk og fysisk stabilitet under brug for en fremstillet opløsning til bolusinjektion i 1 time ved temperatur 25 °C eller 2 °C - 8 °C.

Med mindre metoden til åbning/rekonstituering/fortynding udelukker risikoen for mikrobiologisk kontaminering, bør præparatet anvendes med det samme ud fra et mikrobiologisk synspunkt.

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

Indgivelse ved intravenøs infusion

En opløsning til infusion fremstilles ved at opløse lægemidlet i enten 0,9 % natriumchloridinfusionsvæske eller i 5 % glucoseinfusionsvæske til en endelig koncentration på 1 til 20 mg/ml. Der er påvist kemisk og fysisk stabilitet under brug for en opløsning fremstillet med 0,9 % natriumchloridinfusionsvæske eller 5 % glucoseinfusionsvæske i en time ved 25 °C eller 2 °C - 8 °C.

Med mindre metoden til åbning/rekonstituering/fortynding udelukker risikoen for mikrobiologisk kontaminering, bør præparatet anvendes med det samme ud fra et mikrobiologisk synspunkt.

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

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Den rekonstituerede opløsning må ikke nedfryses.

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

6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser

Meropenem "Bradex" 500 mg

20 ml hætteglas lukket med brombutylgummiprop med aluminiumsforsegling med flip-off disk.

Meropenem "Bradex" 1 g

30 ml hætteglas lukket med brombutylgummiprop med aluminiumsforsegling med flip-off disk.

Dette lægemiddel leveres i pakningsstørrelser på 10 eller 50 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 injektion.

Infusion

Til intravenøs infusion kan meropenem hætteglas fortyndes direkte med 0,9 % natriumchlorid eller 5 % glucoseopløsning til infusion.

Hvert hætteglas er til engangsbrug.

Fremstilling og administration bør foregå efter aseptiske standardteknikker.

Opløsningen skal rystes før brug.

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

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Bradex S.A.

27, Asklipiou street

14568 Krioneri, Attiki

Grækenland

Repræsentant
FrostPharma AB
Berga Backe 2
182 53 Danderyd
Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

500 mg: 58442
1 g: 58443

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE

9. april 2018

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

8. februar 2021