

1. LEGEMIDLETS NAVN

Meropenem Fresenius Kabi 500 mg pulver til injeksjons- / infusjonsvæske, oppløsning
Meropenem Fresenius Kabi 1 g pulver til injeksjons- / infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Meropenem Fresenius Kabi 500 mg pulver til injeksjons- / infusjonsvæske, oppløsning
Hvert hetteglass/flaske inneholder meropenemtrihydrat tilsvarende 500 mg vannfritt meropenem.

Meropenem Fresenius Kabi 1 g pulver til injeksjons- / infusjonsvæske, oppløsning
Hvert hetteglass/flaske inneholder meropenemtrihydrat tilsvarende 1 g vannfritt meropenem.

Hjelpestoffer med kjent effekt:

Hvert 500 mg hetteglass/hver 500 mg flaske inneholder 1,96 mmol (eller 45,13 mg) natrium.

Hvert 1 g hetteglass/hver 1 g flaske inneholder 3,92 mmol (eller 90,25 mg) natrium.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver til injeksjons- / infusjonsvæske, oppløsning

Hvitt til lysegult pulver.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Meropenem Fresenius Kabi er indisert for behandling av følgende infeksjoner hos voksne og barn over tre måneder (se pkt. 4.4 og 5.1):

- Alvorlig pneumoni, inkludert sykehus- og ventilatorassosiert pneumoni.
- Pneumoni, inkludert pneumoni ervervet utenfor sykehus og nosokomial pneumoni
- Bronkopulmonale infeksjoner ved cystisk fibrose
- Kompliserte urinveisinfeksjoner
- Kompliserte intraabdominale infeksjoner
- Infeksjoner under og etter fødsel
- Kompliserte infeksjoner i hud og bløtvev
- Akutt bakteriell meningitt

Behandling av pasienter med bakteriemi som oppstår i sammenheng med, eller er mistenkt å ha en sammenheng med noen av infeksjonene listet opp ovenfor.

Meropenem Fresenius Kabi kan brukes i behandlingen av nøytropene pasienter med feber som antas å skyldes bakteriell infeksjon.

Det bør tas hensyn til offisielle retningslinjer for korrekt bruk av antibakterielle midler.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

I tabellene 1 og 2 nedenfor angis generelle anbefalinger for dosering.

Dosering av Meropenem og behandlingsvarighet må bestemmes ut fra infeksjonstype, inkludert alvorlighetsgrad, og klinisk respons.

Én dose på opptil 2 g tre ganger daglig hos voksne og unge, og én dose på opptil 40 mg/kg tre ganger daglig hos barn, kan være særlig velegnet ved behandling av enkelte infeksjonstyper, for eksempel infeksjoner forårsaket av mindre følsomme bakteriearter (f.eks. *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* eller *Acinetobacter* spp.) eller svært alvorlige infeksjoner.

Det må tas ekstra hensyn ved behandling av pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se nedenfor).

Tabell 1
Voksne og ungdom

Infeksjon	Dose som skal administreres hver 8. time
Alvorlig pneumoni, inkludert sykehus- og ventilatorassosiert pneumoni	500 mg eller 1 g
Bronkopulmonale infeksjoner ved cystisk fibrose	2 g
Kompliserte urinveisinfeksjoner	500 mg eller 1 g
Kompliserte intraabdominale infeksjoner	500 mg eller 1 g
Infeksjoner under og etter fødsel	500 mg eller 1 g
Kompliserte infeksjoner i hud og bløtvev	500 mg eller 1 g
Akutt bakteriell meningitt	2 g
Behandling av febrile nøytropene pasienter	1 g

Meropenem gis vanligvis som intravenøs infusjon over ca. 15-30 minutter (se pkt. 6.2, 6.3 og 6.6).

Alternativt kan doser på opptil 1 g gis som intravenøs bolusinjeksjon over ca. 5 minutter. Det foreligger begrensede sikkerhetsdata til støtte for administrering av en intravenøs bolusdose på 2 g hos voksne.

Nedsatt nyrefunksjon

Doseringen til voksne og unge skal justeres ved kreatininclearance < 51 ml/min, som vist nedenfor. Det er kun begrensede data som understøtter bruk av disse dosejusteringer for en doseenhed på 2 g.

Tabell 2

Kreatininclearance (ml/min)	Dose (basert på doseområde i "enheter" på 500 mg, 1 g eller 2 g, se tabell 1 over)	Frekvens
26-50	dose med én enhet	hver 12. time
10-25	dose på en halv enhet	hver 12. time
< 10	dose på en halv enhet	hver 24. time

Meropenem elimineres ved hemodialyse og hemofiltrasjon. Den nødvendige dosen skal gis etter fullført hemodialyse.

Det finnes ikke etablerte doseanbefalinger for pasienter som får peritoneal dialyse.

Nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig for pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.4).

Eldre

Ingen dosejustering er nødvendig for eldre pasienter med normal nyrefunksjon eller kreatininclearance > 50 ml/min.

Pediatrisk populasjon

Barn under 3 måneder

Sikkerhet og effekt for meropenem hos barn under 3 måneders alder er ikke fastslått, og optimal dosering ikke identifisert. Begrensede farmakokinetiske data antyder imidlertid at en dosering på 20 mg/kg hver 8. time kan være egnet (se pkt. 5.2).

Barn fra 3 måneder til 11 år med kroppsvekt opptil 50 kg.

Anbefalt dosering vises i tabell 3 nedenfor:

Tabell 3

Infeksjon	Dose som administreres hver 8. time
Alvorlig pneumoni, inkludert sykehus- og ventilatorassosiert pneumoni	10 eller 20 mg/kg
Bronkopulmonale infeksjoner ved cystisk fibrose	40 mg/kg
Kompliserte urinveisinfeksjoner	10 eller 20 mg/kg
Kompliserte intraabdominale infeksjoner	10 eller 20 mg/kg
Kompliserte infeksjoner i hud og bløtvev	10 eller 20 mg/kg
Akutt bakteriell meningitt	40 mg/kg
Behandling av febrile nøytropene pasienter	20 mg/kg

Barn med kroppsvekt over 50 kg

Dosering som til voksne.

Barn med nedsatt nyrefunksjon

Erfaring foreligger ikke.

Administrasjonsmåte

Meropenem gis vanligvis som intravenøs infusjon over ca. 15-30 minutter (se pkt. 6.2, 6.3 og 6.6). Alternativt kan doser på opptil 20 mg/kg gis som intravenøs bolusinjeksjon over ca. 5 minutter. Det foreligger begrensede sikkerhetsdata til støtte for administrering av intravenøs bolusdose på 40 mg/kg til barn.

For instruksjoner vedrørende rekonstituering/fortynning av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller ett eller flere av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Overfølsomhet overfor et annet antibakterielt middel av typen karbapenemer.

Kraftig overfølsomhet (f.eks. anafylaktisk reaksjon, alvorlig hudreaksjon) overfor andre typer betalaktamantibiotika (f.eks. penicillin eller cefalosporiner)

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Ved valg av meropenem i behandlingen av enkeltpasienter bør det vurderes hvor godt egnet antibakterielle midler av typen karbapenemer er. Vurderingen bør baseres på faktorer som infeksjonens alvorlighetsgrad, resistens mot andre egnede antibakterielle midler og risikoen for seleksjon av karbapenemresistente bakterier.

Enterobacteriaceae, *Pseudomonas aeruginosa* og *Acinetobacter* spp. resistens
Enterobacteriaceae, *Pseudomonas aeruginosa* og *Acinetobacter* spp. resistens mot penemer varierer i hele den Europeiske Unionen. Den forskrivende lege bør ta hensyn til den lokale forekomsten av resistens mot penemer når det gjelder disse bakteriene.

Hypersensitivitetsreaksjon

Som for alle betalaktamantibiotika er det rapportert alvorlige og, i enkelte tilfeller dødelige overfølsomhetsreaksjoner (se pkt. 4.3 og 4.8).

Pasienter med tidligere overfølsomhet overfor karbapenemer, penicilliner eller andre betalaktamantibiotika kan også være overfølsomme overfor meropenem. Før behandling med meropenem startes, må en grundig vurdering av tidligere overfølsomhetsreaksjoner mot betalaktamantibiotika gjennomføres.

Hvis det oppstår alvorlige allergiske reaksjoner, skal legemidlet seponeres, og egnede tiltak iverksettes. Alvorlige kutane bivirkninger (SCAR), som Stevens-Johnson syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN), medikamentell reaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), erythema multiforme (EM) og akutt generalisert eksantematøs pustulose (AGEP) har blitt rapportert hos pasienter som får meropenem (se pkt. 4.8). Dersom tegn og symptomer på disse reaksjonene oppstår, skal meropenem seponeres umiddelbart og en alternativ behandling skal vurderes.

Antibiotika-assosiert kolitt

Antibiotika-assosiert og pseudomembranøs kolitt er rapportert ved bruk av nesten alle antibakterielle midler, inkludert meropenem, og alvorlighetsgraden kan være fra mild til livstruende. Det er derfor viktig å vurdere denne diagnosen hos pasienter som får diaré under eller etter administrering av meropenem (se pkt. 4.8). Seponering av meropenem og spesifikk behandling mot *Clostridium difficile* bør overveies. Peristaltikkhemmende midler skal ikke gis.

Kramper

Det er rapportert sjeldne tilfeller av kramper under behandling med karbapenemer, inkludert meropenem (se pkt. 4.8).

Overvåking av leverfunksjon

Leverfunksjonen skal overvåkes nøye under behandling med meropenem på grunn av faren for levertoksisitet (leverdysfunksjon med kolestase og cytolyse) (se pkt. 4.8).

Pasienter med leversykdom: Hos pasienter med tidligere kjent leversykdom bør leverfunksjonen monitoreres under behandling med meropenem. Dosejustering er ikke nødvendig (se pkt. 4.2).

Direkte antiglobulintest (Coombs test) serokonversjon

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

Samtidig bruk av valproinsyre/natriumvalproat/valpromid

Samtidig bruk av meropenem og valproinsyre/natriumvalproat/valpromid anbefales ikke (se pkt. 4.5).

Meropenem Fresenius Kabi inneholder natrium.

Meropenem Fresenius Kabi 500 mg: Dette legemidlet inneholder ca. 45,13 mg natrium per hetteglass/flaske. Dette tilsvarer 2,3 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person.

Meropenem Fresenius Kabi 1 g: Dette legemidlet inneholder ca. 90,25 mg natrium per hetteglass/flaske. Dette tilsvarer 4,5 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen spesifikke interaksjonsstudier med andre legemidler er utført, med unntak av probenecid. Probenecid konkurrerer med meropenem om aktiv tubulær sekresjon, og hemmer dermed nyreutskillelsen av meropenem med det resultat at halveringstiden og plasmakonsentrasjonen av meropenem øker. Forsiktighet må utvises hvis probenecid administreres samtidig med meropenem. Den mulige effekten av meropenem på andre legemidlers proteinbinding og metabolisme er ikke undersøkt. Proteinbindingen er imidlertid så lav at det ikke forventes interaksjoner med andre forbindelser basert på denne mekanismen.

Redusert nivå av valproinsyre i blod er rapportert ved samtidig bruk av karbapenemer. Dette gir 60-100 % reduksjon av valproinsyrenivåer i løpet av ca. to døgn. På grunn av denne raskt innsettende og betydelige reduksjonen, anses ikke samtidig bruk av valproinsyre/natriumvalproat/valpromid og karbapenemer å være håndterbart, og bør derfor unngås (se pkt. 4.4).

Orale antikoagulantia

Samtidig bruk av antibiotika og warfarin kan forsterke den antikoagulerende effekten. Det foreligger mange rapporter om økt antikoagulerende effekt ved samtidig bruk av perorale antikoagulantia, inkludert warfarin, og antibakterielle midler. Risikoen kan variere avhengig av den underliggende infeksjonen, pasientens alder og generelle tilstand. Dette gjør det vanskelig å vurdere betydningen av antibiotika for økningen i INR (internasjonal normalisert ratio). Det anbefales at INR måles hyppig, både under og rett etter samtidig behandling med antibiotika og perorale antikoagulantia.

Pediatisk populasjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger ingen eller begrensede mengder data om bruk av meropenem hos gravide kvinner. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn til reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3).

For sikkerhets skyld bør bruk av meropenem under graviditet unngås.

Amming

Det har blitt rapportert at små mengder meropenem utskilles i brystmelk hos mennesker. Meropenem Fresenius Kabi bør ikke brukes av ammende kvinner med mindre den potensielle fordelen for moren oppveier for den potensielle risikoen for barnet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkningen på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Ved kjøring eller betjening av maskiner bør det imidlertid tas hensyn til at hodepine, parestesi og konvulsjoner har blitt rapportert for meropenem.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

I en studie av 4872 pasienter med 5026 meropenembehandlingseksponeringer, var de hyppigst rapporterte meropenemrelaterte bivirkningene diaré (2,3 %), utslett (1,4 %), kvalme/oppkast (1,4 %) og betennelse på injeksjonsstedet (1,1 %). De hyppigst rapporterte meropenemrelaterte avvikene i laboratorieprøver var trombocytose (1,6 %) og økning i leverenzymmer (1,5–4,3 %).

Liste over bivirkninger i tabellform

I tabell 4 nedenfor er alle bivirkninger oppført etter organklasser og frekvens: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Innenfor hver frekvensgruppe er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 4

Organklasser	Frekvens	Hendelse
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Mindre vanlige	oral og vaginal candidainfeksjon
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Vanlige	trombocytomi
	Mindre vanlige	eosinofili, trombocytopeni, leukopeni, nøytropeni agranulocytose, hemolytisk anemi
Forstyrrelser i immunsystemet	Mindre vanlige	angioødem, anafylaksi (se pkt. 4.3 og 4.4)
Nevrologiske sykdommer	Vanlige	hodepine
	Mindre vanlige	parestesier
	Sjeldne	krampetrekninger (se pkt. 4.4)
Gastrointestinale sykdommer	Vanlige	diaré, brekninger, kvalme, magesmerter
	Mindre vanlige	antibiotika-assosiert kolitt (se pkt. 4.4)
Sykdommer i lever og galleveier	Vanlige	forhøyede transaminaser, forhøyet alkalisk fosfatase i blodet, forhøyet laktatdehydrogenase i blodet
	Mindre vanlige	forhøyet bilirubin i blodet
Hud- og underhudssykdommer	Vanlige	utslett, kløe
	Mindre vanlige	Urtikaria, toksisk epidermal nekrolyse, Stevens-Johnsons syndrom, erythema multiforme (se pkt. 4.4), urtikaria
	Ikke kjent	Legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS-syndrom), akutt generalisert eksantematøs pustulose

Organklasser	Frekvens	Hendelse
		(se pkt. 4.4)
Sykdommer i nyre og urinveier	Mindre vanlige	forhøyet kreatinin i blodet, forhøyet urinstoff i blodet
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Vanlige	betennelse, smerte
	Mindre vanlige	Tromboflebitt, smerter på injeksjonsstedet

Pediatrisk populasjon

Meropenem er godkjent for barn over 3 måneder. Basert på begrensede tilgjengelige data er det ikke påvist økt risiko for noen uønskede legemiddelreaksjoner hos barn. Alle mottatte rapporter var i overensstemmelse med hendelsene som ble observert hos voksne.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Relativ overdosering kan forekomme hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon hvis dosejusteringen angitt i pkt. 4.2 ikke følges. Begrenset erfaring etter lansering tyder på at eventuelle bivirkninger på grunn av overdosering stemmer overens med bivirkningsprofilen i pkt. 4.8. Disse bivirkningene er som regel milde og opphører ved seponering eller dosereduksjon. Symptomatisk behandling bør vurderes.

Hos personer med normal nyrefunksjon skjer eliminasjonen i nyrene raskt.

Meropenem og dets metabolitt elimineres via hemodialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antibakterielle midler til systemisk bruk, karbapenemer.
ATC-kode: J01DH02.

Virkningsmekanisme

Meropenems baktericide effekt utøves ved hemning av den bakterielle celleveggsyntese hos grampositive og gramnegative bakterier gjennom binding til penicillinbindende proteiner (PBPer).

Farmakokinetisk/farmakodynamisk (PK/PD) forhold

Som for andre betalaktamantibiotika, er det vist at perioden da meropenemkonsentrasjonen overstiger MIC ($T > MIC$) korrelerer best med effekten. I prekliniske modeller viste meropenem effekt når plasmakonsentrasjonen oversteg MIC for den infiserende organismen i ca. 40 % av doseringsintervallet. Dette er ikke etablert som klinisk behandlingsmål.

Resistensmekanisme

Bakteriell resistens mot meropenem kan oppstå på grunn av: (1) redusert permeabilitet i yttermembranen hos gramnegative bakteriers (som følge av redusert produksjon av poriner), (2) redusert affinitet til mål-PBPer, (3) økt uttrykk av efflukspumpe-komponenter og (4) produksjon av betalaktamaser som kan hydrolysere karbapenemer.

Lokaliserte grupper med infeksjoner forårsaket av karbapenemresistente bakterier er rapportert i EU.

Det finnes ingen målbasert kryssresistens mellom meropenem og midler i kinolon-, aminoglykosid-, makrolid- og tetracyklklassene. Bakterier kan imidlertid vise resistens mot én eller flere klasser antibakterielle midler når den aktuelle mekanismen omfatter impermeabilitet og/eller efflukspumper.

Brytningspunkter

Kliniske brytningspunkter for MIC-testing ved European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) er angitt nedenfor.

Tabell 5

EUCASTs kliniske MIC-brytningspunkter for meropenem (2013-02-11, v 3.1)

Organisme	Følsomhet (S) (mg/l)	Resistens (R) (mg/l)
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 2	> 8
<i>Pseudomonas</i>	≤ 2	> 8
<i>Acinetobacter</i>	≤ 2	> 8
<i>Streptococcus</i> gruppe A, B, C, og G	merknad 6	merknad 6
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹	≤ 2	> 2
<i>Viridans-gruppe streptokokker</i> ²	≤ 2	> 2
<i>Enterococcus spp.</i>	--	--
<i>Staphylococcus spp.</i>	merknad 3	merknad 3
<i>Haemophilus influenzae</i> ^{1,2} og <i>Moraxella catarrhalis</i> ²	≤ 2	> 2
<i>Neisseria meningitidis</i> ^{2,4}	$\leq 0,25$	$> 0,25$
Anaerobe Gram-positive bakterier, med unntak av <i>Clostridium difficile</i>	≤ 2	> 8
Anaerobe Gram-negative bakterier	≤ 2	> 8
<i>Listeria monocytogenes</i>	$\leq 0,25$	$> 0,25$
Ikke-artsrelaterte brytningspunkter ⁵	≤ 2	> 8

-
- ¹ Meropenem-brytningspunkter for *Streptococcus pneumoniae* og *Haemophilus influenzae* ved meningitt er 0,25 mg/l (følsom) og 1 mg/l (resistent).
- ² Isolater med MIC-verdier over brytningsspunktet for følsomhet er svært sjeldne eller ikke rapportert ennå. Identifikasjon og antimikrobielle følsomhetstester på slike isolater må gjentas, og ved bekreftet resultatet må isolatet sendes til et referanselaboratorium. Inntil det foreligger evidens på klinisk respons for bekreftede isolater med MIC verdier over de gjeldende skjæringspunktene for resistens, skal de rapporteres som resistente.
- ³ Stafylokokkenes følsomhet overfor karbapenemer er konkludert ut fra følsomheten overfor cefoksitin.
- ⁴ Brytningspunkter gjelder kun for meningitt.
- ⁵ Ikke-artsrelaterte brytningspunkter er bestemt ved bruk av PK/PD-data, uavhengig av spesifikke arters MIC-fordeling. De skal kun brukes til organismer som ikke har noen spesifikke brytningspunkter. Ikke-artsrelaterte brytningspunkter er basert på følgende dosering: EUCAST-brytningspunkter brukes ved intravenøs administrering av meropenem 1 g 3 ganger daglig over 30 minutter ved laveste dose. 2 g 3 ganger daglig ble tatt hensyn til ved alvorlige infeksjoner og for å bestemme I/R-brytningspunktet.
- ⁶ Beta-hemolytiske streptokokkgruppene A, B, C og G sin følsomhet overfor betalaktam er konkludert ut fra følsomheten overfor pencillin.
- = Følsomhetstesting anbefales ikkesiden legemidlet er dårlig egnet som behandling for disse artene. Isolater kan rapporteres som R uten forhåndstesting.

Forekomsten av resistensutvikling kan variere geografisk og over tid for utvalgte arter, og lokal informasjon om resistens er ønskelig, spesielt ved behandling av alvorlige infeksjoner. Ekspertråd bør innhentes ved behov når den lokale forekomsten av resistens gir grunn til tvil om nytten av midlet, i det minste ved noen infeksjonstyper.

Følgende tabell over patogener er utledet fra klinisk erfaring og terapeutiske retningslinjer.

Vanligvis følsomme arter

Aerobe Gram-positive bakterier

Enterococcus faecalis^s

Staphylococcus aureus (følsom overfor meticillin)[£]

Staphylococcus-arter (følsom overfor meticillin), inkludert *Staphylococcus epidermidis*

Streptococcus agalactiae (gruppe B)

Streptococcus milleri-gruppen (*S. anginosus*, *S. constellatus*, and *S. intermedius*)

Streptococcus pneumoniae

Streptococcus pyogenes (gruppe A)

Aerobe Gram-negative bakterier

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

Anaerobe Gram-positive bakterier

Clostridium perfringens

Peptoniphilus asaccharolyticus
Peptostreptococcus-arter (inkludert *P. micros*, *P. anaerobius*, *P. magnus*)

Anaerobe Gram-negative bakterier

Bacteroides caccae
Bacteroides fragilis-gruppen
Prevotella bivia
Prevotella disiens

Arter der ervervet resistens kan utgjøre et problem

Aerobe Gram-positive bakterier

Enterococcus faecium^{§†}

Aerobe Gram-negative bakterier

Acinetobacter-arter
Burkholderia cepacia
Pseudomonas aeruginosa

Naturlig resistente organismer

Aerobe Gram-negative bakterier

Stenotrophomonas maltophilia
Legionella-arter

Andre mikroorganismer

Chlamydomydia pneumoniae
Chlamydomydia psittaci
Coxiella burnetii
Mycoplasma pneumoniae

[§]Arter som har vist naturlig intermediær følsomhet

^εAlle meticillinresistente stafylokokker er også resistente mot meropenem

[†]Resistensforekomst $\geq 50\%$ i ett eller flere EU-land.

Glanders og melioidosis: Bruk av meropenem hos mennesker er basert på følsomhetsdata fra *in vitro* *B. mallei* og *B. pseudomallei* og på begrensede data fra mennesker. Behandlende lege bør henvise til nasjonale og/eller internasjonale konsensusdokumenter vedrørende behandling av glanders og melioidosis.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Hos friske personer er den gjennomsnittlige halveringstiden i plasma ca. 1 time; gjennomsnittlig distribusjonsvolum er ca. 0,25 l/kg (11-27 l) og gjennomsnittlig clearance er 287 ml/min ved 250 mg som synker til 205 ml/min ved 2 g. Doser på 500, 1000 og 2000 mg gitt ved infusjon over 30 minutter gir gjennomsnittlige $C_{\max}$ -verdier på henholdsvis ca. 23, 49 og 115 µg/ml, og AUC-verdier på henholdsvis 39,3, 62,3 og 153 µg x h/ml. Etter infusjon over 5 minutter er $C_{\max}$ -verdiene 52 og 112 µg/ml etter doser på henholdsvis 500 og 1000 mg. Når flere doser gis med 8 timers mellomrom til pasienter med normal nyrefunksjon, forekommer ingen akkumulering av meropenem.

En studie av 12 pasienter som fikk meropenem 1000 mg hver 8. time postoperativt for intraabdominale infeksjoner, viste $C_{\max}$ og halveringstid som hos friske, men med større distribusjonsvolum, 27 l.

Distribusjon

Gjennomsnittlig plasmaproteinbinding av meropenem var ca. 2 %, uavhengig av konsentrasjonen. Etter rask administrasjon (5 minutter eller mindre) er farmakokinetikken biekspensiell, men dette er langt mindre tydelig etter 30 minutters infusjon. Meropenem har vist seg å penetrere godt inn i en rekke kroppsvæsker og vev, inkludert lunger, bronkialsekret, galle, cerebrospinalvæske, gynekologiske vev, hud, fascie, muskulatur og peritonealvæske.

Biotransformasjon

Meropenem metaboliseres ved hydrolyse av betalaktamringen, hvorved det dannes en mikrobiologisk inaktiv metabolitt. *In vitro* viser meropenem redusert følsomhet for hydrolyse med human dehydropeptidase-I (DHP-I) sammenlignet med imipenem, og det er ikke nødvendig å gi en DHP-I-hemmer samtidig.

Eliminasjon

Meropenem utskilles hovedsakelig uendret via nyrene; cirka 70 % (50-75 %) av dosen utskilles uendret i løpet av 12 timer. Ytterligere 28 % utskilles som den mikrobiologisk inaktive metabolitten. Fekal eliminering utgjør kun ca. 2 % av dosen. Målt renal clearance og effekten av probenecid viser at meropenem gjennomgår både filtrering og tubulær sekresjon.

Nedsatt nyrefunksjon

Nedsatt nyrefunksjon resulterer i høyere AUC i plasma og lengre halveringstid for meropenem. AUC-økning på 2,4 ganger er sett hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon (CrCL 33–74 ml/min), 5 ganger ved sterkt nedsatt funksjon (CrCL 4–23 ml/min) og 10 ganger hos hemodialysepasienter (CrCL <2 ml/min) sammenlignet med friske personer (CrCL >80 ml/min). AUC for den mikrobiologisk inaktive ring-åpnede metabolitten var også betydelig forhøyet hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Dosejustering anbefales til pasienter med moderat og sterkt nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2).

Meropenem elimineres ved hemodialyse. Clearance under hemodialyse er cirka 4 ganger høyere enn hos anuriske pasienter.

Nedsatt leverfunksjon

En studie av pasienter med alkoholisk cirrhose har vist at leversykdom ikke har noen innvirkning på farmakokinetikken til meropenem etter gjentatte doser.

Voksne pasienter

Farmakokinetiske studier gjennomført på pasienter har ikke vist signifikante farmakokinetiske forskjeller fra friske personer med tilsvarende nyrefunksjon. En populasjonsmodell basert på data fra 79 pasienter med intraabdominal infeksjon eller pneumoni, viste at det sentrale volumet var avhengig av vekt, kreatininclearance og alder.

Barn og ungdom

Farmakokinetikken hos spedbarn og barn med infeksjon som fikk doser på 10, 20 og 40 mg/kg viste C_{max} -verdier som var omtrent de samme som hos voksne som fikk doser på henholdsvis 500, 1000 og 2000 mg. Sammenligninger viste konsistent farmakokinetikk mellom doser og halveringstider som lignet den en ser hos voksne, bortsett fra hos de yngste pasientene (<6 måneder $t_{1/2}$ 1,6 timer). Gjennomsnittsverdier for clearance av meropenem var 5,8 ml/min/kg (6-12 år), 6,2 ml/min/kg (2-5 år), 5,3 ml/min/kg (6-23 måneder) og 4,3 ml/min/kg (2-5 måneder). Ca. 60 % av dosen utskilles i urin over 12 timer som meropenem, og ytterligere 12 % som metabolitt. Meropenemkonsentrasjoner i cerebrospinalvæske hos barn med meningitt er ca. 20 % av samtidige plasmanivåer, selv om dette kan variere sterkt mellom individer.

Farmakokinetikken for meropenem hos nyfødte som trenger antibiotikabehandling, viste høyere clearance hos nyfødte med høyere gestasjons- eller kronologisk alder, med en samlet gjennomsnittlig halveringstid på 2,9 timer. Monte Carlo-simulering basert på en PK-populasjonsmodell viste at et

doseringsregime på 20 mg/kg hver 8. time resulterte i 60 % T>MIC for *P. aeruginosa* hos 95 % av premature og hos 91 % av fullbårne nyfødte.

Eldre

Farmakokinetiske studier av friske, eldre pasienter (65-80 år) har vist en reduksjon i plasmaclearance som samsvarte med aldersrelatert reduksjon i kreatininclearance, samt en mindre reduksjon i ikke-renal clearance. Ingen dosejustering er nødvendig hos eldre pasienter, bortsett fra i tilfeller med moderat til alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2.).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Dyrestudier viser at meropenem tolereres godt av nyrene. Histologisk evidens for renal tubulær skade ble observert hos mus og hunder først ved doser på 2000 mg/kg og høyere etter en enkelt eller flere doser, og hos aper ved 500 mg/kg i en 7 dagers studie.

Meropenem tolereres som regel godt av sentralnervesystemet. I studier av akutt toksisitet hos gnagere ble det observert effekt ved doser over 1000 mg/kg.

IV LD₅₀ for meropenem hos gnagere er høyere enn 2000 mg/kg.

I studier med gjentatte doser i opptil 6 måneder ble det kun observert mindre effekter, blant annet en reduksjon i parametre for røde blodlegemer hos hunder.

Det var ingen evidens for mutagent potensiale i et konvensjonelt testbatteri, og ingen bevis på reproduksjonstoksitet, inkludert teratogent potensiale i studier på rotter som var gitt doser opptil 750 mg/kg og på aper opptil 360 mg/kg.

Det var ingen evidens for økt følsomhet for meropenem hos unge dyr sammenlignet med voksne dyr. Det intravenøse preparatet ble godt tolerert i dyrestudier.

Meropenems eneste metabolitt hadde en lignende toksisitetprofil i dyrestudier.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Natriumkarbonat

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt under pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

20 ml hetteglass: 4 år

50 og 100 ml flasker: 3 år

Etter rekonstituerings:

Administrasjon ved intravenøs bolusinjeksjon

En oppløsning for bolusinjeksjon lages ved å oppløse legemidlet i vann til injeksjonsvæsker til en sluttkonsentrasjon på 50 mg/ml. Kjemisk og fysisk stabilitet for ferdiglaget oppløsning til bolusinjeksjon er vist å være 3 timer ved høyst 25°C eller 12 timer ved nedkjøling (2-8°C). Fra et mikrobiologisk synspunkt bør produktet brukes umiddelbart med mindre metoden for åpning/rekonstituering/fortynning utelukker risikoen for mikrobiell kontaminering. Dersom den ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstider og –betingelser for ferdiglaget oppløsning brukers ansvar.

Administrasjon ved intravenøs infusjon

En oppløsning for infusjon lages ved å oppløse legemidlet i enten 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid infusjonsvæske, oppløsning eller 50 mg/ml (5 %) glukose infusjonsvæske, oppløsning til en sluttkonsentrasjon på 1 til 20 mg/ml. Kjemisk og fysisk stabilitet for ferdiglaget oppløsning til infusjon ved å bruke 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid infusjonsvæske, oppløsning er vist å være 6 timer ved høyst 25 °C eller 24 timer ved nedkjøling (2-8 °C).

Kjemisk og fysisk stabilitet for ferdiglaget oppløsning til infusjon ved å bruke 50 mg/ml (5 %) glukose infusjonsvæske, oppløsning er vist å være 1 time ved høyst 25 °C eller 8 timer ved nedkjøling (2-8 °C).

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør produktet brukes umiddelbart med mindre metoden for åpning/rekonstituering/fortynning utelukker risikoen for mikrobiell kontaminering.

Dersom den ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstider og –betingelser for ferdiglaget oppløsning brukers ansvar.

Ferdigblandede oppløsninger skal ikke fryses.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30 °C.

Skal ikke fryses.

Vedrørende oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering/fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Meropenem Fresenius Kabi 500 mg pulver til injeksjons- / infusjonsvæske, oppløsning

20 ml hetteglass og 100 ml fargeløse glassflasker, lukket med propp av bromobutylgummi og forseglet med aluminiumshette.

Meropenem Fresenius Kabi 1 g pulver til injeksjons- / infusjonsvæske, oppløsning

20 ml hetteglass, 50 ml og 100 ml fargeløse glassflasker, lukket med propp av bromobutylgummi og forseglet med aluminiumshette.

Legemidlet leveres i pakningsstørrelser på 1 eller 10 hetteglass/flasker.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Injeksjon

Meropenem som skal brukes til intravenøs bolusinjeksjon skal rekonstitueres med sterilt vann til injeksjon.

Infusjon

For intravenøs infusjon kan hetteglass/glassflaske med meropenem rekonstitueres direkte med 9 mg/ml natriumklorid eller 50 mg/ml glukose infusjonsoppløsning.

Hvert hetteglass/glassflaske er kun til engangsbruk.

Standard aseptisk teknikk skal anvendes ved tilberedning og administrasjon av oppløsninger.

Oppløsningen skal ristes før bruk.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Fresenius Kabi Norge AS
Postboks 4646 Nydalen
0405 Oslo
Norge

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

500 mg: MTnr. 09-6882

1 g: MTnr. 09-6883

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

14.10.2010/30.04.2013

10. OPPDATERINGSDATO

01.03.2024