

1. LEGEMIDLETS NAVN

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

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Meropenem Navamedic 500 mg
Hvert hetteglass inneholder meropenemtrihydrat som tilsvarer 500 mg meropenem.

Meropenem Navamedic 1 g
Hvert hetteglass inneholder meropenemtrihydrat som tilsvarer 1 g meropenem.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt
Hvert 500 mg hetteglass inneholder 104 mg natriumkarbonat som tilsvarer ca. 2,0 mEq av natrium (ca. 45 mg).
Hvert 1 g hetteglass inneholder 208 mg natriumkarbonat som tilsvarer ca. 4,0 mEq av natrium (ca. 90 mg).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver til injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning (pulver til inj./inf.)

Hvitt til lysegult pulver

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Meropenem Navamedic er indisert til behandling av følgende infeksjoner hos voksne og barn i alderen 3 måneder og eldre (se pkt. 4.4 og 5.1).

- alvorlig pneumoni, inkludert sykehus- og ventilatorassosiert 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

Meropenem Navamedic kan brukes til behandling av pasienter med febril nøytropeni som mistenkes å skyldes en bakteriell infeksjon.

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

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

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Tabellene nedenfor gir generelle anbefalinger for dosering.

Dosering av meropenem og behandlingsvarighet må bestemmes ut fra infeksjonstype som behandles, inkludert alvorlighetsgrad og klinisk respons.

En dose på opptil 2 g tre ganger daglig hos voksne og ungdom, og en dose på opptil 40 mg/kg tre ganger daglig hos barn, kan være spesielt godt egnet ved behandling av enkelte infeksjonstyper, som infeksjoner forårsaket av mindre følsomme bakteriearter (f.eks. *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp.) eller svært alvorlige infeksjoner.

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

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 pasienter med febril nøyтроpeni	1 g

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

Alternativt så kan doser opp til 1 g gis som en intravenøs bolus injeksjon over ca. 5 minutter. Det er begrenset sikkerhetsdata for å støtte administrering av 2 g til voksne som en intravenøs bolus injeksjon.

Nedsatt nyrefunksjon

Dosen til voksne og ungdom skal justeres ved kreatinin-clearance < 51 ml/minutt, som vist nedenfor. Det foreligger begrensede data som støtter disse dosejusteringene for en enhetsdose på 2 g.

Kreatinin clearance (ml/min)	Dose (basert på "enhets"-doseområde for 500 mg eller 1 g eller 2 g, se tabellen over)	Frekvens
26 – 50	én enhetsdose	hver 12. time
10 – 25	halvparten av én enhetsdose	hver 12. time
< 10	halvparten av én enhetsdose	hver 24. time

Meropenem elimineres ved hemodialyse og hemofiltrasjon. Den nødvendige dosen skal gis etter fullført hemodialysesyklus. Det finnes ingen etablerte doseanbefalinger hos pasienter som får peritoneal dialyse.

Nedsatt leverfunksjon

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

Dosering hos eldre pasienter

Ingen dosejustering er nødvendig hos eldre pasienter med normal nyrefunksjon eller kreatinin-clearance > 50 ml/minutt

Pediatrisk populasjon

Barn under 3 måneder

Sikkerhet og effekt av meropenem hos barn under 3 måneder er ikke fastslått, og optimalt doseringsregime er 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 tabellen nedenfor:

Infeksjon	Dose som skal 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 pasienter med febril nøyтроpeni	20 mg/kg

Barn med kroppsvekt over 50 kg
Dosering som til voksne.
Det er ingen erfaring hos barn med nedsatt nyrefunksjon.

Administrasjonsmåte

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

For instruksjoner om rekonstituering av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
Overfølsomhet overfor et annet antibakterielt middel av typen karbapenemer.
Alvorlig overfølsomhet (f.eks. anafylaktisk reaksjon, alvorlig hudreaksjon) overfor andre typer betalaktamantibiotika (f.eks. penicilliner eller cefalosporiner).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Ved valg av meropenem som behandling til en enkeltpasient bør det vurderes hvor godt egnet antibakterielle midler av typen karbapenemer er. Vurderingen bør baseres på faktorer som infeksjonens alvorlighetsgrad, forekomsten av resistens mot andre egnede antibakterielle midler og risikoen for karbapenemresistente bakterier.

Resistens mot Enterobacteriaceae, Pseudomonas aeruginosa og Acinetobacter spp.

Resistens mot penemer hos *Enterobacteriaceae*-, *Pseudomonas aeruginosa*- og *Acinetobacter* spp. varierer i hele EU. Forskrivere bør ta hensyn til den lokale forekomsten av disse bakterienes resistens mot penemer.

Overfølsomhetsreaksjoner

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 igangsettes, må det foretas en grundig vurdering av tidligere overfølsomhetsreaksjoner mot betalaktamantibiotika.

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), legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), erythema multiforme (EM) og akutt generalisert eksantematøs pustulose (AGEP) er 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.

Overfølsomhetsreaksjoner har vært rapportert ved bruk av and andre betalaktamantibiotika som har utviklet seg til Kounis syndrom (akutt allergisk koronar arteriospasme som kan lede til hjerteinfarkt, se pkt 4.8).

Rabdomyolyse

Rabdomyolyse er rapportert ved bruk av meropenem. Hvis tegn eller symptomer på rabdomyolyse observeres bør meropenem seponeres og passende behandling bør igangsettes (se pkt. 4.8).

Antibiotikaassosiert kolitt

Antibiotikaassosiert og pseudomembranøs kolitt er rapportert for 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.

Krampeanfall

Det er rapportert sjeldne tilfeller av krampeanfall 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). Bruk hos pasienter med leversykdom: Hos pasienter med eksisterende leversykdom bør leverfunksjonen overvåkes 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 Navamedic inneholder natrium

Meropenem Navamedic 500 mg:

Dette legemidlet inneholder 45 mg natrium per 500 mg dose. Dette tilsvarer 2,25 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person.

Meropenem Navamedic 1 g:

Dette legemidlet inneholder 90 mg natrium per 1 g dose. 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 enn probenecid er utført.

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 potensielle effekten meropenem har på proteinbinding av andre legemidler eller metabolismen av dem, har ikke blitt studert. Meropenem har imidlertid så lav proteinbinding at den ikke er forventet å interagere med andre preparater basert på denne mekanismen.

Redusert nivå av valproinsyre i blod er rapportert ved samtidig administrering 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 administrering av valproinsyre/natriumvalproat/valpromid og karbapenemer å være håndterbart, og bør derfor unngås (se pkt. 4.4).

Orale antikoagulantia

Samtidig administrering 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.

Pediatrisk populasjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger ingen eller begrensede mengder data på bruk av meropenem hos gravide kvinner.

Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn til reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3).

Som en forsiktighetsregel anbefales det å unngå bruk av meropenem under graviditet.

Amming

Det er rapportert at små mengder meropenem utskilles i morsmelk hos mennesker. Meropenem 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 kramper er rapportert for meropenem.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

I en studie med 4872 pasienter med 5026 eksponeringer med meropenem-behandling, 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 %).

Bivirkningstabell

I tabellen nedenfor er alle bivirkninger oppført etter organklasser og frekvens: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppe er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 1		
Organklasser	Frekvens	Hendelse

Infeksiøse og parasittære sykdommer	Mindre vanlige	oral og vaginal candidainfeksjon
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Vanlige	trombocytemi
	Mindre vanlige	agranulocytose, hemolytisk anemi, trombocytopeni, nøyтроpeni, leukopeni, eosinofili
Forstyrrelser i immunsystemet	Mindre vanlige	anafylaksi (se pkt. 4.3 og 4.4), angioødem
Psykiatriske lidelser	Sjeldne	delirium
Nevrologiske sykdommer	Vanlige	hodepine
	Mindre vanlige	parestesi
	Sjeldne	kramper (se pkt. 4.4)
Gastrointestinale sykdommer	Vanlige	diaré, abdominalsmerter, oppkast, kvalme
	Mindre vanlige	antibiotikaassosiert 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	toksisk epidermal nekrolyse, Stevens-Johnsons syndrom, erythema multiforme (se pkt. 4.4), urtikaria
	Ikke kjent	legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), akutt generalisert eksantematøs pustulose (AGEP) (se pkt. 4.4)
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Ikke kjent	rabdomyolyse
Sykdommer i nyre og urinveier	Mindre vanlige	forhøyet kreatinin i blodet, forhøyet urea i blodet
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Vanlige	betennelse, smerte
	Mindre vanlige	tromboflebitt, smerter på injeksjonsstedet

Beskrivelse av noen bivirkninger

Kounis syndrom

Akutt koronar syndrom knyttet til en allergisk reaksjon (Kounis syndrom) er rapportert ved bruk av andre betalaktamantibiotika (se pkt. 4.4).

Pediatrisk populasjon

Meropenem Navamedic er godkjent for barn over 3 måneder. Basert på begrensede tilgjengelige data er det ikke påvist økt risiko for noen bivirkninger hos barn. Alle mottatte rapporter var i overensstemmelse med bivirkningene 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 markedsføring 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: J01D H02

Virkningsmekanisme

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

Farmakokinetiske/farmakodynamiske 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 bakterier (som følge av redusert produksjon av poriner), (2) redusert affinitet til mål-PBPer, (3) økt uttrykk av efflukspumpekomponenter 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 tetrasyklinsklassene. Bakterier kan imidlertid vise resistens mot én eller flere klasser antibakterielle midler når den aktuelle mekanismen omfatter impermeabilitet og/eller efflukspumpe.

Brytningspunkter ved følsomhetstesting Tolkningskriterier for MIC (minimum hemmende konsentrasjon) ved følsomhetstesting er fastsatt av *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) for meropenem og er oppført her:

https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Forekomst 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 legemidlet, i det minste ved noen infeksjonstyper.

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

Vanligvis følsomme arter

Aerobe grampositive bakterier

Enterococcus faecalis^s

Staphylococcus aureus (følsom overfor meticillin)^ε

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

Streptococcus agalactiae (Gruppe B)

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

Streptococcus pneumoniae

Streptococcus pyogenes (Gruppe A)

Aerobe gramnegative 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 grampositive bakterier

Clostridium perfringens

Peptoniphilus asaccharolyticus

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

Anaerobe gramnegative bakterier

Bacteroides caccae

Bacteroides fragilis-gruppen

Prevotella bivia

Prevotella disiens

Arter der ervervet resistens kan utgjøre et problem

Aerobe grampositive bakterier

Enterococcus faecium^{s†}

Aerobe gramnegative bakterier

Acinetobacter-arter

Burkholderia cepacia

Pseudomonas aeruginosa

Naturlig resistente organismer

Aerobe gramnegative bakterier

Stenotrophomonas maltophilia

Legionella-arter

Andre mikroorganismer

Chlamydophila pneumoniae

Chlamydophila psittaci

Coxiella burnetii

Mycoplasma pneumoniae

^{\$} Arter som har vist naturlig intermediær følsomhet

[£] Alle 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 konsultere 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 liter/kg (11-27 liter) og gjennomsnittlig clearance er 287 ml/minutt ved 250 mg som synker til 205 ml/minutt ved 2 g.

Doser på 500 mg, 1 og 2 g gitt ved infusjon over 30 minutter gir gjennomsnittlige $C_{\max}$ -verdier på henholdsvis ca. 23, 49 og 115 mikrog/ml, og AUC-verdier på henholdsvis 39,3, 62,3 og 153 mikrog x time/ml. Etter infusjon over 5 minutter er $C_{\max}$ -verdiene 52 og 112 mikrog/ml etter doser på henholdsvis 500 mg og 1 g. Når flere doser gis med 8 timers mellomrom til personer med normal nyrefunksjon, forekommer ingen akkumulering av meropenem.

En studie med 12 pasienter som fikk meropenem 1 g hver 8. time postoperativt for intraabdominale infeksjoner, viste en $C_{\max}$ og halveringstid tilsvarende som hos friske, men med et større distribusjonsvolum på 27 liter.

Distribusjon

Gjennomsnittlig plasmaproteinbinding av meropenem var ca. 2 %, uavhengig av konsentrasjonen. Etter rask administrering (5 minutter eller mindre) er farmakokinetikken biekspensiell, men dette er langt mindre tydelig etter 30 minutters infusjon. Det er vist at meropenem penetrerer 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, der det dannes en mikrobiologisk inaktiv metabolitt. *In vitro* viser meropenem redusert følsomhet overfor 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, ca. 70 % (50-75 %) av dosen utskilles uendret i løpet av 12 timer. Ytterligere 28 % utskilles som den mikrobiologisk inaktive metabolitten. Fekal eliminasjon 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 (ClCR 33-74 ml/minutt), 5 ganger ved alvorlig nedsatt funksjon (ClCR 4-23 ml/minutt) og 10 ganger hos hemodialysepasienter (ClCR < 2 ml/minutt) sammenlignet med friske personer (ClCR > 80 ml/minutt). AUC for den mikrobiologisk inaktive ring-åpnede metabolitten var også betydelig forhøyet hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Dosejustering anbefales hos pasienter med moderat og alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2).

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

Nedsatt leverfunksjon

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

Voksne pasienter

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

Pediatrisk populasjon

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 mg, 1 og 2 g. Sammenligning viste konsistent farmakokinetikk mellom doser og halveringstider som lignet det som er sett 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/minutt/kg (6-12 år), 6,2 ml/minutt/kg (2-5 år), 5,3 ml/minutt/kg (6-23 måneder) og 4,3 ml/minutt/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 kronologisk eller gestasjonsalder, 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 hos friske, eldre pasienter (65-80 år) har vist en reduksjon i plasma-clearance som samsvarer med aldersrelatert reduksjon i kreatinin-clearance, 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 indikerer at meropenem tolereres godt av nyrene. Histologisk evidens for renal tubulær skade ble sett hos mus og hund først ved doser på 2 g/kg og høyere etter en enkelt eller flere doser, og hos ape 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 sett effekt ved doser over 1 g/kg.

LD50 for intravenøst meropenem hos gnagere er høyere enn 2 g/kg.

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

Det var ingen evidens for mutagent potensiale i et konvensjonelt testbatteri, og ingen evidens for reproduksjonstoksitet, inkludert teratogen potensiale, i studier hos rotte ved opptil 750 mg/kg og hos ape ved opptil 360 mg/kg.

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

Meropenem sin eneste metabolitt hadde en lignende toksisitetsprofil i dyrestudier.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Natriumkarbonat

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt i pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

4 år

Holdbarhet etter rekonstituering

Intravenøs bolus injeksjon

Pulveret løses opp i vann til injeksjonsvæsker til en ferdig oppløsning med en konsentrasjon på 50 mg/ml. Kjemisk og fysisk stabilitet ved bruk er vist i 3 timer ved 25 °C eller 12 timer i kjøleskap (2-8 °C), for en oppløsning til bolus injeksjon.

Av mikrobiologiske årsaker skal oppløsningen brukes umiddelbart, med mindre metoden for åpning, rekonstituering eller fortynning utelukker risiko for mikrobiell kontaminering.

Dersom det ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstider og -betingelser brukerens ansvar.

Intravenøs infusjon

Til bruk for intravenøs infusjon, løses pulveret opp med enten natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusjonsvæske eller glukose 50 mg/ml (5%) infusjonsvæske til en sluttkonsentrasjon på 1 til 20 mg/ml.

Kjemisk og fysisk stabilitet ved bruk er vist i 3 timer ved 25 °C eller 24 timer i kjøleskap (2-8 °C), for en oppløsning til infusjon i natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %).

Av mikrobiologiske årsaker skal oppløsningen brukes umiddelbart, med mindre metoden for åpning, rekonstituering eller fortynning utelukker risiko for mikrobiell kontaminering.

Dersom det ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstider og -betingelser brukerens ansvar.

Rekonstituert oppløsning i glukose 50 mg/ml (5 %) infusjonsvæske må brukes umiddelbart.

Ikke frys den rekonstituerte oppløsningen.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Ikke frys den rekonstituerte oppløsningen.

For oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Meropenem Navamedic 500 mg: Hetteglass av type III glass med grå, brombutylgummipropp med aluminiumsforsegling og fiolett flip-off lokk.
Pakningsstørrelse: 10 hetteglass

Meropenem Navamedic 1 g: Hetteglass av type III glass med grå, brombutylgummipropp med aluminiumsforsegling og fiolett flip-off lokk.
Pakningsstørrelse: 10 hetteglass

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 injeksjonsvæsker.

Infusjon

Meropenem hetteglass som skal brukes til intravenøs infusjon kan rekonstitueres direkte med natriumklorid 9 mg/ml (0,9%) infusjonsvæske eller glukose 50 mg/ml (5%) infusjonsvæske.

Hvert hetteglass er kun til engangsbruk.

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

Oppløsningen må ristes før bruk. Oppløsningene bør inspiseres visuelt for partikler og misfarging før administrering. Kun klar, fargeløs til gul oppløsning, fri for partikler skal brukes.

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Navamedic ASA
Postboks 2044 Vika
0125 Oslo
Norge
e-post info@navamedic.com

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

500 mg: 23-15430
1g: 23-15431

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 4. oktober 2024

10. OPPDATERINGSDATO

20.05.2025