

1. LEGEMIDLETS NAVN

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

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Meropenem SUN 500 mg
Hvert hetteglass inneholder meropenem trihydrat tilsvarende 500 mg meropenem.

Meropenem SUN 1 g
Hvert hetteglass inneholder meropenem trihydrat tilsvarende 1 g meropenem.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt::

Hvert 500 mg hetteglass inneholder 104 mg natriumkarbonat tilsvarende ca. 2.0 mEq natrium (ca. 45 mg).
Hvert 1 g hetteglass inneholder 208 mg natriumkarbonat tilsvarende ca. 4.0 mEq natrium (ca. 90 mg).

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 SUN er indisert for behandling av følgende infeksjoner hos voksne og barn fra 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
- Intra- og postpartum-infeksjoner
- 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.

Meronem kan brukes til behandling av pasienter med febril neutropeni som mistenkes å ha opphav i en bakterieinfeksjon.

Det bør tas hensyn til offisielle retningslinjer vedrørende riktig bruk av antibakterielle midler.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Tabellene nedenfor gir generelle anbefalinger for dosering.

Dosering av Meropenem SUN dose 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 f.eks. infeksjoner forårsaket av mindre følsomme bakteriearter (f.eks. *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* eller *Acinetobacter* spp.) eller svært alvorlige infeksjoner.

Det må tas ytterligere hensyn ved behandling av pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se mer 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
Intra- og postpartuminfeksjoner	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 neutropeni	1 g

Meropenem SUN administreres normalt som intravenøs infusjon i cirka 15 til 30 minutter (se pkt. 6.2, 6.3 og 6.6).

Alternativt kan doser på opptil 1 g administreres som en intravenøs bolusinjeksjon i ca. 5 minutter. Det foreligger begrensede sikkerhetsdata for å støtte en administrering av intravenøse bolusdoser på 2 g hos voksne.

Nedsatt nyrefunksjon

Dosen for voksne og ungdom skal justeres når kreatininclearance er mindre enn 51 ml/min, som vist nedenfor. Det er begrenset mengde data som støtter bruken av disse dosejusteringene ved enkeltdoser på 2 g.

Kreatininclearance (ml/min)	Dose (basert på doseområde i "enheter" på 500 mg eller 1 g eller 2 g, se tabellen ovenfor)	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 12. time

Meropenem elimineres ved hemodialyse og hemofiltrering. Den påkrevde dosen skal administreres når hemodialysesyklusen er fullført.

Det finnes ingen 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 kreatininclearanceverdier over 50 ml/min

Pediatrisk populasjon

Barn under 3 måneder

Sikkerhet og effekt av meropenem hos barn under 3 måneder har ikke blitt fastslått, og optimal doseringsregime har ikke blitt 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 og kroppsvekt på opptil 50 kg

Anbefalt dosering er vist 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 neutropeni	20 mg/kg

Barn med kroppsvekt på over 50 kg

Voksendose skal administreres.

Det foreligger ingen erfaring hos barn med nedsatt nyrefunksjon.

Administrasjonsmåte

Meropenem administreres normalt som intravenøs infusjon i ca. 15 til 30 minutter (se pkt. 6.2, 6.3 og 6.6). Alternativt kan meropenemdoser på opptil 20 mg/kg administreres som en intravenøs bolus i ca. 5 minutter. Det foreligger begrensede sikkerhetsdata for å støtte administreringen av intravenøse bolusinjeksjoner på doser på 40 mg/kg hos barn.

For instruksjoner på 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 karbapenemtypen .

Kraftig overfølsomhet (f.eks. anafylaktisk reaksjon, kraftig hudreaksjon) overfor alle andre typer antibakterielle midler av betalaktamtypen (f.eks. penicillin eller cefalosporiner).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Ved valg av meropenem som behandling til en individuell pasient skal det tas hensyn til hvor godt egnet det er å bruke et antibakterielt middel av karbapenemtypen. Valget bør baseres på faktorer som infeksjonens alvorlighetsgrad, forekomsten av resistens mot andre egnede antibakterielle midler og risikoen for karbapenemresistente bakterier.

Enterobacteriaceae, Pseudomonas aeruginosa og Acinetobacter spp. resistens

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

Overfølsomhetsreaksjoner

Som for alle betalaktamantibiotika er det rapportert alvorlige og enkelte fatale 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 en behandling med meropenem startes, må en grundig undersøkelse for tidligere overfølsomhetsreaksjoner mot betalaktamantibiotika utføres.

Hvis det oppstår alvorlige allergiske reaksjoner, skal legemidlet seponeres, og egnede tiltak igangsettes.

Alvorlige kutane bivirkninger (SCAR), slik som Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN), legemiddelreaksjon 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). Hvis tegn og symptomer på disse reaksjonene oppstår, bør meropenem seponeres umiddelbart, og en alternativ behandling bør vurderes.

Antibiotikarelatert kolitt

Antibiotikarelatert kolitt og pseudomembranøs kolitt er rapportert med nesten alle antibakterielle midler, inkludert meropenem, og alvorlighetsgraden kan være alt fra mild til livstruende. Det er derfor viktig å vurdere denne diagnosen hos pasienter som rammes av diaré under eller etter administrasjon av meropenem (se pkt. 4.8). Seponering av meropenem og spesifikk behandling mot *Clostridium difficile* bør overveies. Legemidler som hemmer peristaltikken skal ikke gis.

Krampeanfall

Det foreligger sjeldne rapporter om krampeanfall under behandling med karbapenemer, inkludert meropenem (se pkt. 4.8).

Overvåkning 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: pasienter med allerede eksisterende leversykdommer bør få leverfunksjonen overvåket under behandling med meropenem. Dosejustering er ikke nødvendig (se pkt. 4.2).

Direkte antiglobulintest (Coombs test) serokonversjon

En positiv direkte eller indirekte Coombs-test kan utvikles 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 SUN inneholder natrium

Meropenem 500 mg: Dette legemidlet inneholder omtrent 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 1,0 g: Dette legemidlet inneholder omtrent 90 mg natrium per 1000 mg 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 blitt utført. Probenecid konkurrerer med meropenem om aktiv tubulær sekresjon, og hemmer dermed nyreutskillelsen av meropenem med et resultat at halveringstiden og plasmakonsentrasjonen av meropenem økes. Forsiktighet må utvises hvis probenecid administreres samtidig med meropenem.

Den mulige effekten av meropenem på proteinbindingen av andre legemidler eller metabolismen til disse har ikke blitt undersøkt. Proteinbindingen er imidlertid så lav at det ikke forventes interaksjoner med andre forbindelser basert på denne mekanismen.

Reduksjon i blodnivåer av valproinsyre har blitt rapportert ved samtidig administrering av karbapenemer. Dette gir 60-100 % reduksjon i valproinsyrenivåer i løpet av omtrent 2 dager. På grunn av denne raskt innsettende og betydelige reduksjonen anses samtidig administrering av valproinsyre/natriumvalproat/valpromid med karbapenemer å være ikke-håndterbar, og bør derfor unngås (se pkt. 4.4).

Orale antikoagulantia

Samtidig administrasjon av antibiotika med warfarin kan forsterke den antikoagulerende effekten. Det foreligger mange rapporter om økt antikoagulerende effekt av oralt administrerte antikoagulerende midler, inkludert warfarin, hos pasienter som samtidig får antibakterielle midler. Risikoen kan variere avhengig av den underliggende infeksjonen, pasientens alder og generelle tilstand, slik at det er vanskelig å vurdere antibiotikaens rolle i økningen av INR (internasjonal normalisert ratio). Det anbefales at INR overvåkes ofte, både under og rett etter samtidig behandling med antibiotika og orale antikoagulerende midler.

Pediatrisk populasjon

Interaksjonsstudier er bare 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).

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

Amming

Det er rapportert at små mengder meropenem utskilles i morsmelk. Meropenem bør ikke brukes av ammende kvinner med mindre den potensielle fordelene for moren oppveier den potensielle risikoen for barnet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det har ikke blitt utført studier 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 i forbindelse med meropenem.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

I en studie av 4872 pasienter med 5026 meropenembehandlede eksponeringer, var de hyppigst rapporterte meropenemrelaterte bivirkninger diaré (2,3%), utslett (1,4%), kvalme/oppkast (1,4%) og betennelse på injeksjonsstedet (1,1%). De hyppigst rapporterte meropenemrelaterte laboratoriebivirkningene var trombocytose (1,6%) og forhøyede 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 ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra 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	eosinofili, trombocytopeni, leukopeni, neutropeni, agranulocytose, hemolytisk anemi
Forstyrrelser i immunsystemet	Mindre vanlige	angioødem, anafylakse (se pkt. 4.3 og 4.4)
Psykiatriske lidelser	Sjeldne	delirium
Nevrologiske sykdommer	Vanlige	hodepine
	Mindre vanlige	parestesi
	Sjeldne	kramper (se pkt. 4.4)
Gastrointestinale sykdommer	Vanlige	diaré, oppkast, kvalme, abdominale smerter
	Mindre vanlige	antibiotikarelatert kolitt (se pkt. 4.4)
Sykdommer i lever og galleveier	Vanlige	forhøyede transaminaser, forhøyet blodalkalinfosfatase, forhøyet blodlaktatdehydrogenase
	Mindre vanlige	forhøyet blodbilirubin
Hud- og underhudssykdommer	Vanlige	utslett, kløe
	Mindre vanlige	urtikaria, toksisk epidermal nekrolyse, Stevens-Johnsons syndrom, erythema multiforme (se pkt. 4.4)
	Ikke kjent	legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer, akutt

		generalisert eksantematøs pustulose (se pkt.4.4)
Sykdommer i nyre og urinveier	Mindre vanlige	forhøyet kreatinin i blod, forhøyet urea i blodet
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Vanlige	betennelse, smerter
	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 bivirkninger 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 Statens legemiddelverk: <http://www.legemiddelverket.no/meldeskjema>.

4.9 Overdosering

Relativ overdosering kan forekomme hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon hvis dosen ikke justeres som beskrevet i pkt. 4.2. Begrenset erfaring etter markedsføring viser at eventuelle bivirkninger på grunn av en overdose stemmer overens med bivirkningsprofilen i pkt. 4.8. Disse bivirkninger 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 metabolitten vil elimineres via hemodialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: antibakterielle midler til systemisk bruk, karbapenemer, ATC-kode: J01D H02.

Virkningsmekanisme

Meropenem utøver sin baktericide aktivitet ved å hemme bakteriell celleveggsyntese hos grampositive og gramnegative bakterier gjennom å binde seg til penicillinbindende proteiner (PBPer).

Farmakokinetisk/farmakodynamisk (PK/PD) forhold

På samme måte som med andre antibakterielle midler av betalaktamtypen, er det påvist at tiden hvor konsentrasjoner av meropenem overskrider MIC ($T > MIC$) korrelerer best med effekt. I prekliniske modeller demonstrerte meropenem aktivitet når plasmakonsentrasjonene overgikk MIC for den infiserende organismen i ca. 40% av doseringsintervallet. Dette er ikke vist klinisk.

Resistensmekanisme

Bakteriell resistens mot meropenem kan oppstå på grunn av: (1) redusert permeabilitet av den ytre membranen av gramnegative bakterier (som følge av redusert porinproduksjon), (2) redusert affinitet av mål-PBP-er, (3) økt uttrykk av efflukspumpekomponenter, og (4) produksjon av beta-laktamer som kan hydrolysere karbapenemer.

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

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

Brytningspunkter

Kliniske brytningspunkter for MIC-testing fra «European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing» (EUCAST) angis nedenfor.

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

Organisme	Følsom (S) (mg/l)	Resistent (R) (mg/l)
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 2	> 8
<i>Pseudomonas</i> spp.	≤ 2	> 8
<i>Acinetobacter</i> spp.	≤ 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</i> spp.	--	--
<i>Staphylococcus</i> ² spp.	merknad 3	merknad 3
<i>Haemophilus influenzae</i> ^{1,2} og <i>Moraxella catarrhalis</i> ²	≤ 2	> 2
<i>Neisseria meningitidis</i> ^{2,4}	≤ 0.25	> 0.25
Anaerobe grampositive mikroorganismer, med unntak av <i>Clostridium difficile</i>	≤ 2	> 8
<i>Listeria monocytogenes</i>	≤ 0.25	> 0.25
Anaerobe gramnegative mikroorganismer	≤ 2	> 8
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 brytningspunktet for følsomhet er svært sjeldne eller ikke rapportert enda. Identifikasjon og antimikrobielle følsomhetstester på slike isolater må gjentas, og ved bekreftet resultat må isolatet sendes til et referanselaboratorium. Inntil det finnes evidens på klinisk respons for bekreftede isolater med MIC-verdier over de gjeldende brytningspunktene for resistens, skal de rapporteres resistente.

3 Stafylokokkenes følsomhet overfor karbapenem 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, og er uavhengig av MIC-fordelingen av spesifikke arter. 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 Streptokokkgruppene A, B, C og G sin følsomhet overfor betalaktam er konkludert ut fra

følsomheten overfor pencillin.

-- = Følsomhetstesting anbefales ikke siden 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 resistensinformasjon er ønskelig, spesielt ved behandling av alvorlige infeksjoner. Ekspertråd bør søkes ved behov når den lokale forekomsten av resistens gir grunn til tvil av nytten av legemidlet, i hvert fall ved noen infeksjonstyper.

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

Vanligvis følsomme arter

Aerobe grampositive mikroorganismer

Enterococcus faecalis^{\$}

Staphylococcus aureus (følsom overfor meticillin)[£]

Staphylococcus species (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 gramnegative mikroorganismer

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 mikroorganismer

Clostridium perfringens

Peptoniphilus asaccharolyticus

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

Anaerobe gramnegative mikroorganismer

Bacteroides caccae

Bacteroides fragilis-gruppe

Prevotella bivia

Prevotella disines

Arter der ervervet resistens kan utgjøre et problem

Aerobe grampositive mikroorganismer

Enterococcus faecium ^{§†}

Aerobe gramnegative mikroorganismer

Acinetobacter-arter[†]

Burkholderia cepacia

Pseudomonas aeruginosa

Naturlig resistente organismer

Aerobe gramnegative mikroorganismer

Stenotrophomonas maltophilia

Legionella-arter

Andre mikroorganismer

Chlamydophila pneumoniae

Chlamydophila psittaci

Coxiella burnetii

Mycoplasma pneumoniae

[§]Arter som fremviser naturlig intermediær følsomhet

[£]Alle meticillinresistente stafylokokker er også resistente mot meropenem

[†]Resistensgrad $\geq 50\%$ i et 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 konsensus dokumenter vedrørende behandling av glanders og melioidosis.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Hos friske pasienter 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, tilsvarende AUC-verdier var 39,3, 62,3 og 153 µg*t/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 administreres med 8 timer mellomrom til pasienter med normal nyrefunksjon, fremkommer ingen akkumulering av meropenem.

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

Distribusjon

Gjennomsnittlig plasmaproteinbinding av meropenem var ca. 2%, og var uavhengig av konsentrasjonen. Etter hurtig administrasjon (5 minutter eller mindre) er farmakokinetikken bieksponsiell, men dette er langt mindre tydelig etter 30 minutters infusjon. Meropenem har vist seg å penetrere godt inn i en rekke kroppsvæsker og vev, deriblant lunge, bronkialsekret, galle, cerebrospinalvæske, gynekologisk vev, hud, bindevev, muskler og peritonealvæske.

Biotransformasjon

Meropenem metaboliseres ved hydrolyse av betalaktamringen, som danner en mikrobiologisk inaktiv metabolitt. *In vitro* meropenem viser redusert følsomhet overfor hydrolyse med human dehydropeptidase-I

(DHP-I) sammenlignet med imipenem, og det er ikke nødvendig å administrere 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 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 alvorlig nedsatt nyrefunksjon (CrCL 4–23 ml/min) og 10 ganger hos hemodialysepasienter (CrCL < 2 ml/min) sammenlignet med friske pasienter (CrCL > 80 ml/min). AUC for de mikrobiologisk inaktive ring-åpnede metabolitten var også betraktelig forhøyet hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Dosejustering anbefales for pasienter med moderat og alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2).

Meropenem elimineres ved hemodialyse, og clearance under hemodialyse er cirka 4 ganger høyere enn hos anuriske pasienter.

Nedsatt leverfunksjon

En studie av pasienter med alkoholisk chrirose viste ingen effekt av leversykdom på farmakokinetikken til meropenem etter gjentatte doser.

Voksne pasienter

Farmakokinetiske studier gjennomført på pasienter har ikke vist signifikante forskjeller i farmakokinetiske parametre sammenlignet med 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.

Pediatrik populasjon

Farmakokinetikken hos spedbarn og barn med infeksjon ved dosene 10, 20 og 40 mg/kg viste C_{max} -verdier tilnærmet de respektive doser hos voksne på 500, 1000 og 2000 mg. Sammenligning viste konsistens farmakokinetikk mellom doser og halveringstider som lignet de som er observert hos voksne, med unntak for 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). Omtrent 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 fra person til person.

Farmakokinetikken til meropenem hos nyfødte som krever antibiotikabehandling viste større 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 oppnådde 60% T > MIC for *P. aeruginosa* hos 95% av premature og 91% hos fullbårne nyfødte.

Eldre

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

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Dyrestudier viser at meropenem tolereres godt av nyrene. Histologisk evidens på renal tubulær skade ble observert hos mus og hunder kun ved doser på 2000 mg/kg og høyere etter en enkeltdose, 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 større enn 2000 mg/kg.

I studier med gjentatte doser med varighet på opptil 6 måneder ble kun små effekter observert, deriblant en reduksjon i parametrene for røde blodceller hos hunder.

Det var ingen bevis på mutagent potensiale i et konvensjonelt testbatteri, og ingen bevis på reproduksjonstoksitet, inkludert teratogen potensiale i studier hos rotter opptil 750 mg/kg og hos aper opptil 360 mg/kg.

Det var ingen bevis på økt følsomhet overfor meropenem i 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 Hjelpesoffer

Meronem SUN 500 mg pulver til injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning: natriumkarbonat, vannfritt.
Meronem SUN 1 g pulver til injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning: natriumkarbonat, vannfritt.

6.2 Uforlikeligheter

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

6.3 Holdbarhet

2 år.

Etter rekonstituering:

De rekonstituerte oppløsningene for intravenøs injeksjon eller infusjon skal brukes umiddelbart. Tiden mellom starten av rekonstitueringen og slutten av den intravenøse injeksjonen eller infusjonen skal ikke overstige en time.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

For oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering av legemidlet, se pkt. 6.3.

Oppbevares ved høyst 25°C.

Den rekonstituerte oppløsningen skal ikke fryses.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Meropenem SUN 500 mg

Ett 30 ml type 1 klart hetteglass med en 20 mm grå bromobutylgummi-propp og avrivbar forsegling (polypropylenknapp montert på en aluminiumsforsegling) i en eske.

Meropenem SUN 1g

Ett 30 ml type 1 klart hetteglass med en 20 mm grå bromobutylgummi-propp og avrivbar forsegling (polypropylenknapp montert på en aluminiumsforsegling) i en eske.

Legemidlet leveres i pakningsstørrelser på 1 eller 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 konstitueres med sterilt vann til injeksjon til en sluttkonsentrasjon på 50 mg/ml

Infusjon

Ved intravenøs infusjon kan hetteglass med meropenem konstitueres direkte med natriumklorid 9 mg/ml (0,9%) eller glukose til infusjonsvæske 50 mg/ml (5%) til en sluttkonsentrasjon på 1 til 20 mg/ml.

Hvert hetteglass er kun til engangsbruk.

Standard aseptiske teknikker skal brukes 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

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Nederland

8 MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

Meropenem SUN 500 mg : 19-12856
Meropenem SUN 1 g : 19-12855

9 DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 30. september 2019
Dato for siste fornyelse: 20.08.2020

10 OPPDATERINGSDATO

30.09.2021