

1. LEGEMIDLETS NAVN

Meropenem Bradex 500 mg pulver til injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning

Meropenem Bradex 1 g pulver til injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Meropenem Bradex 500 mg

Hvert hetteglass inneholder 500 mg vannfritt meropenem (som meropenemtrihydrat).

Meropenem Bradex 1g

Hvert hetteglass inneholder 1 g vannfritt meropenem (som meropenemtrihydrat).

Hjelpestoffer med kjent effekt:

Hvert 500 mg hetteglass inneholder 104 mg natriumkarbonat tilsvarende ca. 45 mg natrium.

Hvert 1 g hetteglass inneholder 208 mg natriumkarbonat tilsvarende ca. 90 mg natrium.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver til injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning.

Et hvitt til lysegult pulver.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Meropenem Bradex er indisert for behandling av følgende infeksjoner hos voksne og barn over 3 måneder (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

Meropenem Bradex kan brukes til behandling av pasienter med febril nøytropeni som mistenkes å ha opphav i en bakterieinfeksjon.

Behandling av pasienter med bakteriemi som oppstår i forbindelse med, eller som mistenkes å være forbundet med, noen av infeksjonene listet opp ovenfor.

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

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Tabellene nedenfor angir generelle anbefalinger for dosering.

Dosering av meropenem og behandlingsvarighet må bestemmes ut fra infeksjonstype, 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 nedenfor).

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 intra-abdominale infeksjoner	500 mg eller 1 g
Intra- og postpartum-infeksjoner	500 mg eller 1 g
Kompliserte infeksjoner i hud og bløtvev	500 mg eller 1 g
Akutt bakteriell meningitt	2 g
Behandling av febril nøytropeni	1 g

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

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

Nedsatt nyrefunksjon

Dosen til 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, 1 g eller 2 g, se tabellen ovenfor)	Hyppighet
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 påkrevde dosen skal administreres når hemodialysesyklusen er fullført.

Det finnes ingen etablerte doseanbefalinger for pasienter som får peritonealdialyse.

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 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 dosering er ikke etablert. 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 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 febril nøyтроpeni	20 mg/kg

Barn med kroppsvekt over 50 kg

Voksendose skal administreres.

Det foreligger ingen erfaring hos barn med nedsatt nyrefunksjon.

Administrasjonsmåte

Meropenem administreres normalt som intravenøs infusjon over ca. 15 – 30 minutter (se pkt. 6.2, 6.3 og 6.6). Alternativt kan meropenemdoser på opptil 20 mg/kg administreres som en intravenøs bolusinjeksjon over ca. 5 minutter. Det foreligger begrensede sikkerhetsdata for å støtte en administrering av intravenøse bolusdoser på 40 mg/kg hos barn.

For instruksjoner vedrørende rekonstituering og fortynning 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.

Alvorlig overfølsomhet (f.eks. anafylaktisk reaksjon, alvorlig hudreaksjon) overfor alle andre typer antibakterielle legemidler av betalaktamtypen (f.eks. penicillin eller cefalosporiner).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Ved valg av meropenem i behandlingen av enkeltpasienter skal det tas hensyn til 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 karbapenemresistente bakterier.

Resistens mot *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* og *Acinetobacter spp*

Resistensen mot penemer hos *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* og *Acinetobacter spp*. varierer innenfor EU. Forskrivere bør ta hensyn til den lokale forekomsten av resistens mot penemer hos disse bakteriene.

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 vurdering av tidligere overfølsomhetsreaksjoner mot betalaktamantibiotika utføres.

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

Hvis det oppstår alvorlige allergiske reaksjoner, skal legemidlet seponeres, og egnede tiltak iverksettes. Alvorlige kutane bivirkninger (SCAR), som Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN), legemiddelindusert utslett 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.

Antibiotikarelatert kolitt

Antibiotikarelatert kolitt og pseudomembranøs kolitt er rapportert ved bruk av 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 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).

Hos pasienter med tidligere kjent 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 Bradex inneholder natrium

Meropenem Bradex 500 mg: Dette legemidlet inneholder ca. 45 mg natrium per 500 mg. Dette tilsvarer 2,25 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person. Meropenem Bradex 1g: Dette legemidlet inneholder ca. 90 mg natrium per 1 g. 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 blitt 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 økes. Forsiktighet må utvises hvis probenecid administreres samtidig med meropenem.

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

Reduserte blodnivåer av valproinsyre er rapportert ved samtidig administrasjon av karbapenemer. Dette gir 60-100 % reduksjon av valproinsyrenivåer i løpet av ca. to dager. På grunn av denne raskt innsettende og betydelige reduksjonen anses ikke samtidig bruk av valproinsyre/natriumvalproat/valpromid og karbapenemer å være håndterlig, 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 allmenntilstand. Dette gjør det vanskelig å vurdere hvilken betydning antibiotika har i forhold til økning av INR (internasjonal normalisert ratio). Det anbefales at INR måles hyppig, både under og rett etter samtidig behandling med antibiotika og orale antikoagulerende midler.

Pediatrisk populasjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen eller begrenset mengde data på bruk av meropenem hos gravide kvinner.

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

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

Amming

Det har blitt rapportert at små mengder meropenem skilles ut i morsmelk hos mennesker. Meropenem bør ikke brukes hos kvinner som ammer med mindre den potensielle fordelene for moren veier opp for den potensielle risikoen for barnet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke utført studier vedrørende påvirkningen på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Ved bilkjøring eller bruk av maskiner skal det likevel tas hensyn til at hodepine, parestesi og kramper har vært rapportert for meropenem.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

I en studie av 4872 pasienter med 5026 meropenembehandlede eksponeringer, 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 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 ut ifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppe er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 1		
Organklasser	Frekvens	Bivirkning
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Mindre vanlige	oral og vaginal candidainfeksjon
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Vanlige	trombocytomi
	Mindre vanlige	agranulocytose, hemolytisk anemi, trombocytopeni, leukopeni, nøytropeni, eosinofili
Forstyrrelser i immunsystemet	Mindre vanlige	angioødem, anafylaksi (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, magesmerter, brekninger, kvalme,

	Mindre vanlige	antibiotikarelatert kolitt (se pkt. 4.4)
Sykdommer i lever og galleveier	Vanlige	forhøyede transaminaser, forhøyet alkalinfosfatase 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 eosinofiliog systemiske symptomer (DRESS-syndrom), akutt generalisert eksantematøs pustulose (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, smerter
	Mindre vanlige	tromboflebitt, smerter på injeksjonsstedet

Pediatrisk populasjon

Meropenem Bradex 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: www.legemiddelverket.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 grunnet en overdose 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 metabolitten elimineres via hemodialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

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

Virkningsmekanisme

Meropenem hemmer bakteriell celleveggsyntese hos grampositive og gramnegative bakterier gjennom å binde seg til penicillinbindende proteiner (PBPs). Virker baktericid.

Farmakokinetisk/farmakodynamisk (PK/PD) forhold

Som for andre betalaktamantibiotika er det vist at tiden da meropenemkonsentrasjonen overstiger MIC (minste hemmende konsentrasjon) ($T > MIC$) korrelerer best med effekt. I prekliniske modeller viste meropenem effekt når plasmakonsentrasjonen oversteg MIC for den infiserende organismen i ca. 40 % av doseringsintervallet. Dette har ikke blitt fastslått klinisk.

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-PBPs, (3) økt uttrykk av efflukspumpekomponenter, og (4) produksjon av betalaktamaser som kan hydrolysere karbapenemer.

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

Det finnes ingen «target» for kryssresistens mellom meropenem og midler i kinolon-, aminoglykosid-, makrolid- og tetracyklinklassene. 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 fra «European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing» (EUCAST) er angitt nedenfor.

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> spp.	≤ 2	> 8
<i>Acinetobacter</i> spp.	≤ 2	> 8
<i>Streptococcus</i> gruppe A, B, C og G	merkna 6	merkna 6
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹	≤ 2	> 2
<i>Viridans</i> -gruppe <i>Streptococci</i> ²	≤ 2	> 2
<i>Enterococcus</i> spp.	--	--
<i>Staphylococcus</i> spp.	merkna 3	merkna 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 bakterier, med unntak av <i>Clostridium difficile</i>	≤ 2	> 8
Anaerobe gramnegative bakterier	≤ 2	> 8
<i>Listeria monocytogenes</i>	≤ 0.25	> 0.25
Ikke-artsrelaterte brytningspunkter ⁵	≤ 2	> 8

¹Meropenem-brytningspunkter for *Streptococcus pneumoniae* og *Haemophilus influenzae* ved meningitt er 0,25 mg/l (følsom) og 1 mg/l (resistent).

²Isolater 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 resultat må isolatet sendes til et referanselaboratorium. Inntil det foreligger evidens på klinisk respons for bekreftede isolater med MIC verdier over de gjeldende brytningspunktene for resistens, skal de rapporteres som resistente.

³Stafylokokkenes følsomhet overfor karbapenemer er bestemt ut fra følsomheten overfor cefoksitin.

⁴Brytningspunkter gjelder kun for meningitt.

⁵Ikke-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.

⁶Streptokokkgruppene 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 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 grampositive bakterier

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*, 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

Anaerobe 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 fremviser naturlig intermediær følsomhet

£ Alle meticillinresistente stafylokokker er også resistente mot meropenem

† Resistensgrad $\geq 50\%$ i et eller flere EU-land.

Snive (glanders) og melioidose

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

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 mikrog/ml, tilsvarende AUC- verdier var 39,3, 62,3 og 153 mikrog*t/ml. Etter infusjon over 5 minutter er $C_{\max}$ - verdiene 52 og 112 mikrog/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 hos 12 pasienter som fikk meropenem 1000 mg hver 8. time postoperativt for intraabdominale infeksjoner viste $C_{\max}$ og halveringstid som hos friske, 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 biekspontiell, men dette er mindre tydelig etter 30 minutters infusjon.

Meropenem har vist seg å penetrere lett 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* 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 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 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 for 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 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 hos pasienter har ikke vist signifikante forskjeller i farmakokinetiske parametere 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.

Pediatrik populasjon

Farmakokinetikken hos spedbarn og barn med infeksjon som fikk doser på 10, 20 og 40 mg/kg viste C_{max} -verdier tilnærmet de respektive doser hos voksne på 500, 1000 og 2000 mg. Sammenligninger viste konsistent farmakokinetikk mellom dosene 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 betydelig mellom individer.

Farmakokinetikken til meropenem hos nyfødte som krever 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 og 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 på renal tubulær skade ble observert hos mus og hunder 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 høyere enn 2000 mg/kg.

I studier med gjentatte doser med varighet på opptil 6 måneder ble det kun observert mindre effekter, blant annet 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 som var gitt doser på opptil 750 mg/kg og hos aper som var gitt doser på opptil 360 mg/kg.

Det var ingen bevis på økt følsomhet overfor meropenem hos unge dyr sammenlignet med voksne dyr.

Den intravenøse oppløsningen ble godt tolerert i dyrestudier.

Meropenems eneste metabolitt hadde en lignende toksisitetsprofil i dyrestudier.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Natrimkarbonat, vannfritt

6.2 Uforlikeligheter

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

6.3 Holdbarhet

Uåpnet:
4 år

Etter rekonstituering:

Administrasjon ved intravenøs bolusinjeksjon

Meropenem til intravenøs bolusinjeksjon skal rekonstitueres med vann til injeksjonsvæsker til en sluttkonsentrasjon på 50 mg/ml.

Kjemisk og fysisk stabilitet for ferdiglaget oppløsning til bolusinjeksjon er vist å være 1 time ved 25°C eller 2°C - 8°C.

Av mikrobiologiske hensyn bør legemiddelet brukes umiddelbart med mindre metoden for åpning/rekonstituering /fortynning utelukker risikoen for mikrobiell kontaminering.

Dersom oppløsningen ikke brukes umiddelbart etter rekonstituering er oppbevaringstider og -betingelser for ferdiglaget oppløsning brukerens ansvar.

Administrasjon ved intravenøs infusjon

Meropenem til intravenøs infusjon kan rekonstitueres i enten natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsning til infusjon eller glukose 50 mg/ml (5 %) oppløsning til infusjon til en sluttkonsentrasjon på 1 - 20 mg/ml.

Kjemisk og fysisk stabilitet for ferdiglaget oppløsning til infusjon ved bruk av natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsning eller glukose 50 mg/ml (5 %) oppløsning er vist å være 1 time ved 25°C eller 2 °C – 8 °C.

Av mikrobiologiske hensyn bør legemidlet brukes umiddelbart med mindre metoden for åpning/rekonstituering/fortynning utelukker risikoen for mikrobiell kontaminering.

Dersom oppløsningen ikke brukes umiddelbart etter rekonstituering er oppbevaringstider- og betingelser for ferdiglaget oppløsning brukerens ansvar.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Den rekonstituerte oppløsningen skal ikke fryses.

Oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering og fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Meropenem Bradex 500 mg

20 ml hetteglass lukket med propp (brombutylgummi) og forseglet med aluminiumshette.

Meropenem Bradex 1 g

30 ml hetteglass lukket med propp (brombutylgummi) og forseglet med aluminiumshette.

Legemidlet leveres i pakningsstørrelser på 10 eller 50 hetteglass.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Injeksjon

Meropenem som brukes til intravenøs bolusinjeksjon skal rekonstitueres med vann til injeksjonsvæsker.

Infusjon

Til intravenøs infusjon kan hetteglass med meropenem rekonstitueres direkte med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) eller glukose 50 mg/ml (5 %) infusjonsoppløsning.

Hvert hetteglass 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

BRADEX S.A.
27 Asklipiou street
14568 Kryoneri
Hellas
tlf: +30 2106221801, +30 2106220323
faks: +30 2106221802

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

500 mg: 16-11340
1 g: 16-11341

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 31. mai 2018
Dato for siste fornyelse: 21. februar 2023

10. OPPDATERINGSDATO

06.09.2023