

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Merocarb 1 g pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje injektionsflaska innehåller meropenemtrihydrat motsvarande 1 g vattenfritt meropenem.

Hjälpämne(n) med känd effekt:

Varje injektionsflaska innehåller cirka 90 mg natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning.

Ett vitt till ljusgult pulver.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Merocarb är indicerat för behandling av följande infektioner hos vuxna och barn från 3 månaders ålder (se avsnitt 4.4 och 5.1):

- Allvarlig pneumoni, inklusive sjukhusförvärdad och ventilatorassocierad pneumoni;
- Bronkopulmonära infektioner vid cystisk fibros;
- Komlicerade urinvägsinfektioner;
- Komlicerade intraabdominella infektioner;
- Intra- och postpartuminfektioner;
- Komlicerade infektioner i hud och mjukdelar;
- Akut bakteriell meningit.

Merocarb kan användas vid behandling av neutropena patienter med feber som misstänks bero på en bakteriell infektion.

Behandling av patienter med bakteriemi som uppträder i samband med, eller misstänks ha samband med, någon av de infektioner som anges ovan.

Hänsyn ska tas till officiella riktlinjer för lämplig användning av antibakteriella medel.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

I tabellerna nedan ges generella rekommendationer för dosering.

Dosen av meropenem som administreras och behandlingstiden ska bestämmas med hänsyn till typen av infektion som ska behandlas inklusive svårighetsgrad och kliniskt svar.

En dos på upp till 2 g tre gånger dagligen till vuxna och ungdomar och en dos på upp till 40 mg/kg tre gånger dagligen till barn kan vara särskilt lämplig vid behandling av vissa typer av infektioner, t.ex. infektioner orsakade av mindre mottagliga bakteriearter (t.ex. *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp.) eller mycket svåra infektioner.

Ytterligare hänsyn avseende dosering krävs vid behandling av patienter med njurinsufficiens (se mer information nedan).

Vuxna och ungdomar

Infektion	Dos som ska administreras var åttonde timme
Allvarlig pneumoni, inklusive sjukhusförvärd och ventilatorassocierad pneumoni	500 mg eller 1 g
Bronkopulmonära infektioner vid cystisk fibros	2 g
Komplicerade urinvägsinfektioner	500 mg eller 1 g
Komplicerade intraabdominella infektioner	500 mg eller 1 g
Intra- och postpartuminfektioner	500 mg eller 1 g
Komplicerade infektioner i hud och mjukdelar	500 mg eller 1 g
Akut bakteriell meningit	2 g
Behandling av febrila neutropena patienter	1 g

Meropenem ges vanligen som intravenös infusion under cirka 15-30 minuter (se avsnitt 6.2, 6.3 och 6.6).

Doser upp till 1 g kan även ges som en intravenös bolusinjektion under cirka 5 minuter. Det finns begränsat med tillgängliga säkerhetsdata för att stödja administrering av en dos på 2 g till vuxna som en intravenös bolusinjektion.

Nedsatt njurfunktion

Dosen till vuxna och ungdomar ska justeras när kreatininclearance är lägre än 51 ml/min. Se även tabellen nedan. Det finns begränsat med data för att stödja administrering av dessa dosjusteringar för en enhetsdos på 2 g.

Kreatininclearance (ml/min)	Dos (baserat på "enhetsdosintervallet" 500 mg eller 1 g eller 2 g, se tabellen ovan)	Frekvens
26-50	en enhetsdos	var 12:e timme
10-25	en halv enhetsdos	var 12:e timme
< 10	en halv enhetsdos	var 24:e timme

Meropenem elimineras vid hemodialys och hemofiltration. Erforderlig dos ska administreras efter avslutad hemodialysbehandling.

Det finns inga fastställda dosrekommendationer för patienter som får peritonealdialys.

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering krävs för patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4).

Äldre

Ingen dosjustering krävs för äldre med normal njurfunktion eller med kreatininclearancevärden över 50 ml/min.

Pediatrisk population

Barn under 3 månaders ålder

Meropenems säkerhet och effekt hos barn under 3 månaders ålder har inte fastställts och en optimal dosregim har inte identifierats. Begränsade farmakokinetiska data tyder dock på att 20 mg/kg var åttonde timme kan vara en lämplig dosering (se avsnitt 5.2).

Barn från 3 månader till 11 år och upp till 50 kg kroppsvikt

Rekommenderade dosregimer visas i tabellen nedan:

Infektion	Dos som ska administreras var åttonde timme
Allvarlig pneumoni, inklusive sjukhusförvärvad och ventilatorassocierad pneumoni	10 eller 20 mg/kg
Bronkopulmonära infektioner vid cystisk fibros	40 mg/kg
Komplicerade urinvägsinfektioner	10 eller 20 mg/kg
Komplicerade intraabdominella infektioner	10 eller 20 mg/kg
Komplicerade infektioner i hud och mjukdelar	10 eller 20 mg/kg
Akut bakteriell meningit	40 mg/kg
Behandling av febrila neutropena patienter	20 mg/kg

Barn med kroppsvikt över 50 kg

Vuxendos ska administreras.

Erfarenhet från barn med nedsatt njurfunktion saknas.

Administreringsätt

Merocarb ges vanligen som intravenös infusion under cirka 15-30 minuter (se avsnitt 6.2, 6.3 och 6.6). Meropenemdoser upp till 20 mg/kg kan även ges som en intravenös bolusinjektion under cirka 5 minuter. Det finns begränsat med tillgängliga säkerhetsdata för att stödja administrering av en dos på 40 mg/kg till barn som en intravenös bolusinjektion.

Anvisningar om beredning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Överkänslighet mot andra karbapenemantibiotika.

Svår överkänslighet (t.ex. anafylaktisk reaktion eller svår hudreaktion) mot andra typer av betalaktamantibiotika (t.ex. penicilliner eller cefalosporiner).

4.4 Varningar och försiktighet

Valet av meropenem för behandling av en enskild patient ska ske med hänsyn till lämpligheten av att använda karbapenemantibiotika baserat på faktorer som infektionens svårighetsgrad, förekomst av resistens mot andra lämpliga antibiotika och risken att selektera fram karbapenemresistenta bakterier.

Resistens hos *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* och *Acinetobacter* spp.

Resistensen mot penemer hos *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* och *Acinetobacter* spp. varierar i Europeiska unionen. Förskrivare rekommenderas att ta hänsyn till den lokala prevalensen av resistens hos dessa bakterier mot penemer.

Överkänslighetsreaktioner

Liksom för alla betalaktamantibiotika har allvarliga och ibland dödliga överkänslighetsreaktioner rapporterats (se avsnitt 4.3 och 4.8).

Patienter som tidigare har visat överkänslighet mot karbapenemer, penicilliner eller andra betalaktamantibiotika kan också vara överkänsliga mot meropenem. Innan behandling med meropenem påbörjas bör en noggrann undersökning göras beträffande tidigare överkänslighetsreaktioner mot betalaktamantibiotika.

Om en svår allergisk reaktion inträffar ska läkemedlet sättas ut och lämpliga åtgärder vidtas. Svåra hudbiverkningar (SCAR), däribland Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toxisk epidermal nekrolys (TEN), läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS), erythema

multiforme (EM) och akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP) har rapporterats hos patienter som fått meropenem (se avsnitt 4.8). Om det uppstår tecken och symtom som tyder på dessa reaktioner ska meropenem omedelbart sättas ut och en alternativ behandling övervägas.

Antibiotikaassocierad kolit

Antibiotikaassocierad kolit och pseudomembranös kolit har rapporterats för nästan alla antibiotika, inklusive meropenem. Dessa kan variera i svårighetsgrad från milda till livshotande. Därför är det viktigt att överväga denna diagnos hos patienter som får diarré under eller efter administrering av meropenem (se avsnitt 4.8). Utsättande av meropenem och administrering av specifik behandling mot *Clostridioides difficile* bör övervägas. Läkemedel som hämmar peristaltiken ska inte ges.

Kramper

Kramper har rapporterats i sällsynta fall vid behandling med karbapenemer, inklusive meropenem (se avsnitt 4.8).

Läkemedelsinducerad leverskada

Leverfunktion bör monitoreras noggrant under behandling med meropenem på grund av risk för läkemedelsinducerad leverskada (se avsnitt 4.8). Om allvarig läkemedelsinducerad leverskada uppstår ska utsättning av behandlingen övervägas baserat på vad som är kliniskt lämpligt. Meropenem ska endast återinsättas om det bedöms som nödvändigt för behandlingen.

Användning hos patienter med leversjukdom: för patienter med underliggande leversjukdom ska leverfunktionen monitoreras under behandlingen med meropenem. Ingen dosjustering är nödvändig (se avsnitt 4.2).

Serokonversion vid direkt antiglobulintest (Coombs-test)

Ett direkt eller indirekt antiglobulintest kan visa positivt resultat under behandling med meropenem.

Samtidig användning med valproinsyra/natriumvalproat/valpromid

Samtidig användning av meropenem och valproinsyra/natriumvalproat/valpromid rekommenderas inte (se avsnitt 4.5).

Merocarb innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller 90 mg natrium per injektionsflaska, motsvarande 4,5 % av Världshälsoorganisationens högsta rekommenderade dagliga intag (2 g natrium för vuxna). Den högsta dagliga dosen av detta läkemedel motsvarar 27 % (540 mg) av Världshälsoorganisationens högsta rekommenderade dagliga intag av natrium. Merocarb anses ha ett högt natriuminnehåll. Detta bör särskilt beaktas för patienter som står på saltfattig kost.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga specifika läkemedelsinteraktionsstudier annat än för probenecid har utförts.

Probenecid konkurrerar med meropenem om den aktiva tubulära sekretionen och hämmar därmed den renala utsöndringen av meropenem med ökad elimineringshalveringstid och plasmakoncentration av meropenem som resultat. Försiktighet krävs om probenecid administreras samtidigt med meropenem. Meropenems potentiella effekt på andra läkemedels proteinbindning eller metabolism har inte studerats. Proteinbindningen är dock så låg att inga interaktioner med andra substanser kan förväntas utifrån denna mekanism.

Minskad halt av valproinsyra i blodet har rapporterats när det administreras samtidigt med karbapenem, vilket resulterat i en minskning med 60-100 % av halten valproinsyra på cirka två dagar. På grund av den snabba uppkomsten och omfattningen av denna minskning anses inte samtidig administrering av valproinsyra/natriumvalproat/valpromid och karbapenemläkemedel vara hanterbar och bör därför undvikas (se avsnitt 4.4).

Orala antikoagulantia

Samtidig administrering av antibiotika och warfarin kan förstärka warfarins antikoagulerande effekt. Det har förekommit många rapporter om ökad antikoagulationseffekt av oralt administrerade antikoagulantia, inklusive warfarin hos patienter som samtidigt får antibakteriella medel. Risken kan variera beroende på patientens underliggande infektion, ålder och allmänna status. Därför är antibiotikans bidrag till ökningen av INR (internationell normaliserad kvot) svårt att bedöma. Det rekommenderas att INR kontrolleras ofta under och strax efter samtidig administrering av antibiotika och ett oralt antikoagulantium.

Pediatrisk population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från användning av meropenem hos gravida kvinnor. Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta skadliga effekter med avseende på reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3).

Som en försiktighetsåtgärd bör meropenem inte användas under graviditet.

Amning

Små mängder meropenem har rapporterats utsöndras i bröstmjolk. Meropenem bör inte användas till ammande kvinnor om inte den potentiella nyttan för modern uppväger den potentiella risken för barnet.

Fertilitet

Meropenems effekt på fertiliteten hos människa har inte studerats. Djurstudier med meropenem tyder inte på skadliga effekter med avseende på fertilitet (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier av effekten på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har utförts. Vid körning eller användning av maskiner bör dock hänsyn tas till att huvudvärk, parestesier och kramper har rapporterats för meropenem.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

I en granskning av 4 872 patienter med 5 026 exponeringar för meropenem var de vanligast rapporterade meropenemrelaterade biverkningarna diarré (2,3 %), hudutslag (1,4 %), illamående/kräkningar (1,4 %) och inflammation vid injektionsstället (1,1 %). De vanligast rapporterade meropenemrelaterade avvikelserna i laboratorievärden var trombocytos (1,6 %) och förhöjda leverenzymmer (1,5-4,3 %).

Tabell över risken för biverkningar

Tabellen nedan visar alla biverkningar ordnade efter organsystem och frekvens: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningarna efter fallande allvarlighetsgrad.

Organsystem	Frekvens	Biverkning
Infektioner och infestationer	Mindre vanligt	Oral and vaginal candidainfektion
Blodet och lymfsystemet	Vanligt	Trombocytemi
	Mindre vanligt	Agranulocytos, hemolytisk anemi, trombocytopeni, neutropeni, leukopeni, eosinofili
Immunsystemet	Mindre vanligt	Anafylaxi (se avsnitt 4.3 och 4.4), angioödem

Psykiska störningar	Sällsynt	Delirium
Centrala och perifera nervsystemet	Vanligt	Huvudvärk
	Mindre vanligt	Parestesier
	Sällsynt	Kramper (se avsnitt 4.4)
Magtarmkanalen	Vanligt	Diarré, buksmärta, kräkningar, illamående
	Mindre vanligt	Antibiotikaassocierad kolit (se avsnitt 4.4)
Lever och gallvägar	Vanligt	Förhöjda transaminaser, förhöjt alkaliskt fosfatas i blodet, förhöjt laktatdehydrogenas i blodet
	Mindre vanligt	Förhöjt bilirubin i blodet Läkemedelsinducerad leverskada*
Hud och subkutan vävnad	Vanligt	Utslag, klåda
	Mindre vanligt	Toxisk epidermal nekrolys, Stevens-Johnsons syndrom, erythema multiforme (se avsnitt 4.4), urtikaria
	Ingen känd frekvens	Läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom, akut generaliserad exantematös pustulos (se avsnitt 4.4)
Njurar och urinvägar	Mindre vanligt	Förhöjt blodkreatinin, förhöjd blodurea
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanligt	Inflammation, smärta
	Mindre vanligt	Tromboflebit, smärta vid injektionsstället
Metabolism och nutrition	Mindre vanligt	Hypokalemi

*Läkemedelsinducerad leverskada omfattar hepatit och leversvikt.

Pediatrisk population

Meropenem är godkänt för användning till barn över 3 månaders ålder. Det finns inga tecken på ökad risk för biverkningar hos barn baserat på de begränsade data som finns tillgängliga. Alla mottagna rapporter överensstämde med de händelser som observerats i den vuxna populationen.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via:

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Relativ överdosering kan vara tänkbar hos patienter med nedsatt njurfunktion om dosen inte justeras enligt beskrivningen i avsnitt 4.2. Begränsad erfarenhet efter godkännande för försäljning tyder på att om biverkningar uppträder efter en överdosering överensstämmer de med biverkningsprofilen som beskrivs i avsnitt 4.8. Dessa biverkningar är i allmänhet lindriga och försvinner vid utsättning eller dosreduktion. Symtomatisk behandling bör övervägas.

Hos personer med normal njurfunktion elimineras meropenem snabbt via njurarna.

Meropenem och dess metabolit kan avlägsnas med hemodialys.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: antibakteriella medel för systemisk användning, karbapenemer,
ATC-kod: J01DH02

Verkningsmekanism

Meropenem utövar sin baktericida aktivitet genom att hämma bakteriernas cellväggssynt hos grampositiva och gramnegativa bakterier genom bindning till penicillinbindande proteiner (PBP).

Farmakokinetiskt/farmakodynamiskt förhållande (PK/PD)

I likhet med andra betalaktamantibiotika har tiden då meropenemkoncentrationen överstiger MIC ($T > MIC$) visat sig bäst korrelera med effekten. I prekliniska modeller visade meropenem aktivitet när plasmakoncentrationen översteg MIC för de infekterande organismerna under cirka 40 % av doseringsintervallet. Detta målvärde har inte fastställts kliniskt.

Resistensmekanism

Bakteriell resistens mot meropenem kan orsakas av: (1) minskad permeabilitet hos det yttre membranet för gramnegativa bakterier (på grund av minskad produktion av poriner), (2) minskad affinitet hos mål-PBP:er (3), ökat uttryck av effluxpumpkomponenter och (4) produktion av betalaktamaser som kan hydrolysera karbapenemer.

Lokala infektionskluster som orsakats av karbapenemresistenta bakterier har rapporterats i Europeiska unionen.

Det finns ingen målbaserad korsresistens mellan meropenem och ämnen i kinolon-, aminoglykosid-, makrolid- och tetracyclinklasserna. Bakterier kan dock uppvisa resistens mot mer än en klass av antibakteriella medel när den berörda mekanismen innefattar impermeabilitet och/eller en eller flera effluxpumpar.

Brytpunkter

De kliniska brytpunkterna för MIC-testning från EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) visas nedan.

EUCAST:s kliniska MIC-brytpunkter för meropenem (2013-02-11, v 3.1)

Organism	Känslig (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> -grupperna A, B, C och G	footnot 6	footnot 6
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹	≤ 2	> 2
<i>Viridans</i> -gruppen <i>streptococci</i> ²	≤ 2	> 2
<i>Enterococcus</i> spp.	--	--
<i>Staphylococcus</i> spp.	footnot 3	footnot 3
<i>Haemophilus influenzae</i> ^{1,2} och <i>Moraxella catarrhalis</i> ²	≤ 2	> 2
<i>Neisseria meningitidis</i> ^{2,4}	≤ 0,25	> 0,25
Grampositiva anaerober utom <i>Clostridioides difficile</i>	≤ 2	> 8
Gramnegativa anaerober	≤ 2	> 8
<i>Listeria monocytogenes</i>	≤ 0,25	> 0,25
Ej artrelaterade brytpunkter ⁵	≤ 2	> 8

¹ Meropenems brytpunkter för *Streptococcus pneumoniae* och *Haemophilus influenzae* vid meningit är 0,25 mg/l (Känslig) och 1 mg/l (Resistent).

² Isolat med MIC-värden över känslighetsbrytpunkten är mycket sällsynta eller har ännu inte rapporterats. Identifiering och antimikrobiell känslighetstestning på ett sådant isolat måste upprepas, och om resultatet bekräftas skickas isolatet till ett referenslaboratorium. Tills det finns evidens

angående kliniskt svar för bekräftade isolat med MIC-värden över den nuvarande resistensbrytpunkten ska de rapporteras som resistenta.

³ Stafylokockers känslighet för karbapenemer har härletts från cefoxitinkänsligheten.

⁴ Brytpunkterna avser endast meningit.

⁵ Ej artrelaterade brytpunkter har fastställts med hjälp av PK/PD-data och är oberoende av MIC-fördelningen för specifika arter. De är endast avsedda för organismer som inte har specifika brytpunkter. Ej artrelaterade brytpunkter är baserade på följande doseringar: EUCAST-brytpunkterna avser meropenem 1 g x 3 gånger dagligen via intravenös administrering under 30 minuter som lägsta dos. 2 g x 3 gånger dagligen togs i beaktande vid svåra infektioner och vid fastställande av I/R-brytpunkten.

⁶ Betalaktamkänsligheten hos streptokocker i grupp A, B, C och G har härletts från penicillinkänsligheten.

-- = Känslighetstestning rekommenderas inte eftersom arten svarar dåligt på behandling med läkemedlet. Isolat kan rapporteras som R utan föregående testning.

Prevalensen av förvärvad resistens kan variera geografiskt och över tid för utvalda arter och lokal information om resistens är önskvärd, särskilt vid behandling av svåra infektioner. Vid behov bör expertrådgivning inhämtas när den lokala prevalensen av resistens är sådan att nyttan av läkemedlet vid åtminstone vissa typer av infektioner kan ifrågasättas.

Följande tabell över patogener har sammanställts från klinisk erfarenhet och terapeutiska riktlinjer.

Vanligen känsliga arter

Grampositiva aerober

Enterococcus faecalis^{\$}

Staphylococcus aureus (meticillinkänslig)[£]

Staphylococcus-arter (meticillinkänsliga) inklusive *Staphylococcus epidermidis*

Streptococcus agalactiae (grupp B)

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

Streptococcus pneumoniae

Streptococcus pyogenes (grupp A)

Gramnegativa aerober

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

Grampositiva anaerober

Clostridioides perfringens

Peptoniphilus asaccharolyticus

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

Gramnegativa anaerober

Bacteroides caccae

Bacteroides fragilis-gruppen

Prevotella bivia

Prevotella disiens

Arter för vilka förvärvad resistens kan vara ett problem

Grampositiva aerober

Enterococcus faecium^{§†}

Gramnegativa aerober

Acinetobacter-arter

Burkholderia cepacia

Pseudomonas aeruginosa

Naturligt resistenta organismer

Gramnegativa aerober

Stenotrophomonas maltophilia

Legionella-arter

Andra mikroorganismer

Chlamydia pneumoniae

Chlamydia psittaci

Coxiella burnetii

Mycoplasma pneumoniae

§ Arter som visar naturlig intermediär känslighet.

‡ Alla meticillinresistenta stafylokocker är resistenta mot meropenem.

† Resistensfrekvens ≥ 50 % i ett eller flera EU-länder.

Glanders (rots) och melioidos: användning av meropenem hos människa är baserad på *in vitro*-känslighetsdata för *B. mallei* och *B. pseudomallei* samt på begränsade data från människa. Behandlande läkare bör konsultera nationella och/eller internationella konsensusdokument om behandling av glanders (rots) och melioidos.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Hos friska försökspersoner är genomsnittlig halveringstid i plasma cirka 1 timme. Genomsnittlig distributionsvolym är cirka 0,25 l/kg (11-27 l) och genomsnittlig clearance är 287 ml/min vid 250 mg som sjunker till 205 ml/min vid 2 g. Doser på 500 mg, 1 g och 2 g som infunderas under 30 minuter resulterar i genomsnittliga C_{max} -värden på cirka 23, 49 respektive 115 µg/ml, motsvarande AUC-värden var 39,3, 62,3 och 153 µg.h/ml. Efter infusion under 5 minuter är C_{max} -värdena 52 och 112 µg/ml efter doser på 500 mg respektive 1 g. Vid upprepade doser var åttonde timme till patienter med normal njurfunktion sker ingen ackumulering av meropenem.

En studie med 12 patienter som gavs meropenem 1 g var åttonde timme postoperativt för intraabdominella infektioner visade jämförbara värden för C_{max} och halveringstid som hos normala försökspersoner, men med en större distributionsvolym, 27 l.

Distribution

Genomsnittlig plasmaproteinbindning av meropenem var cirka 2 %, oberoende av koncentrationen. Efter snabb administrering (5 minuter eller kortare) är farmakokinetiken biexponentiell, men detta är betydligt mindre påtagligt efter 30 minuters infusion. Meropenem har visats penetrera väl i flera kroppsvätskor och vävnader, däribland lunga, bronkialt sekret, galla, cerebrospinalvätska, gynekologiska vävnader, hud, fascia, muskler och peritonealt exsudat.

Metabolism

Meropenem metaboliseras genom hydrolys av betalaktamringen vilket bildar en mikrobiologiskt inaktiv metabolit. *In vitro* visar meropenem minskad känslighet mot hydrolys genom humant

dehydropeptidas-I (DHP-I) jämfört med imipenem, och det är inte nödvändigt att samtidigt administrera en DHP-I-hämmare.

Eliminering

Meropenem utsöndras huvudsakligen oförändrat via njurarna. Cirka 70 % (50-75 %) av dosen utsöndras i oförändrad form inom 12 timmar. Ytterligare 28 % återfinns som den mikrobiologiskt inaktiva metaboliten. Fekal eliminering står för bara omkring 2 % av dosen. Uppmätt njurclearance och effekten av probenecid visar att meropenem genomgår både filtrering och tubulär sekretion.

Nedsatt njurfunktion

Nedsatt njurfunktion resulterar i högre AUC i plasma och längre halveringstid för meropenem. AUC var 2,4 gånger högre hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (CrCL 33-74 ml/min), 5 gånger högre vid gravt nedsatt njurfunktion (CrCL 4-23 ml/min) och 10 gånger högre hos hemodialyspatienter (CrCL < 2 ml/min) jämfört med friska försökspersoner (CrCL > 80 ml/min). AUC för den mikrobiologiskt inaktiva ringöppnade metaboliten ökade också avsevärt hos patienter med nedsatt njurfunktion. Dosjustering rekommenderas för patienter med måttligt och gravt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2).

Meropenem elimineras vid hemodialys. Clearance vid hemodialys är cirka 4 gånger högre än hos anuriska patienter.

Nedsatt leverfunktion

En studie på patienter med alkoholcirros visade ingen effekt av leversjukdom på meropenems farmakokinetik efter upprepade doser.

Vuxna patienter

Farmakokinetiska studier av patienter har inte visat några signifikanta farmakokinetiska skillnader jämfört med friska försökspersoner med likvärdig njurfunktion. En populationsmodell med data från 79 patienter med intraabdominell infektion eller lunginflammation visade att den centrala volymen är beroende av vikten och att clearance är beroende av kreatininclearance och ålder.

Pediatrisk population

Farmakokinetiken hos spädbarn och barn med infektion vid doserna 10, 20 och 40 mg/kg visade C_{max} -värden jämförbara med dem hos vuxna efter doserna 500 mg, 1 g respektive 2 g. Jämförelsen visade konsekvent farmakokinetik mellan doser och halveringstider liknande dem som observerats hos vuxna hos alla utom de yngsta försökspersonerna (< 6 månader $t_{1/2}$ 1,6 timmar). Genomsnittlig meropenemclearance var 5,8 ml/min/kg (6-12 år), 6,2 ml/min/kg (2-5 år), 5,3 ml/min/kg (6-23 månader) och 4,3 ml/min/kg (2-5 månader). Omkring 60 % av dosen utsöndras via urinen under 12 timmar som meropenem med ytterligare 12 % som metabolit. Meropenemkoncentrationerna i cerebrospinalvätska hos barn med meningit är cirka 20 % av samtidiga plasmanivåer, även om det finns en signifikant variabilitet mellan individer.

Meropenems farmakokinetik hos nyfödda som behövde behandling mot infektion visade större clearance hos nyfödda med högre kronologisk ålder eller gestationsålder med en total genomsnittlig halveringstid på 2,9 timmar. Monte Carlo-simulering baserat på en populationsfarmakokinetisk modell visade att en dosregim med 20 mg/kg var åttonde timme uppnådde 60 % T-> MIC för *P. aeruginosa* hos 95 % av prematura nyfödda och 91 % av fullgångna nyfödda.

Äldre

Farmakokinetiska studier med friska äldre försökspersoner (65-80 år) har visat en minskning av plasmaclearance, vilket korrelerade med åldersrelaterad minskning av kreatininclearance, och en mindre minskning av icke-renal clearance. Ingen dosjustering krävs för äldre patienter, utom vid måttligt till gravt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Djurstudier tyder på att meropenem tolereras väl av njurarna. Histologiska tecken på tubulär njurskada hos möss och hundar sågs endast vid doser på 2 g/kg och högre efter en engångsadministrering och hos apor vid 500 mg/kg i en 7-dagersstudie.

Meropenem tolereras vanligen väl av det centrala nervsystemet. Effekter har setts i studier av akut toxicitet hos gnagare vid doser över 1 g/kg.

LD₅₀ för intravenös administrering av meropenem till gnagare är större än 2 g/kg.

I studier med upprepad dosering under upp till 6 månader sågs endast mindre effekter, inklusive en minskning av parametrar för röda blodkroppar hos hundar.

Det fanns inga tecken på mutagen potential i ett konventionellt testbatteri och inga tecken på reproduktionstoxicitet, inklusive teratogen potential, i studier på råttor upp till 750 mg/kg respektive apor upp till 360 mg/kg.

Det fanns inga tecken på ökad känslighet för meropenem hos unga djur jämfört med vuxna djur. Den intravenösa läkemedelsformen tolererades väl i djurstudier.

Meropenems enda metabolit hade en liknande toxicitetsprofil i djurstudier.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumkarbonat

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom dem som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

4 år.

Efter beredning:

Intravenös bolusinjektion

Kemisk och fysikalisk stabilitet i vatten för injektionsvätskor har visats under 3 timmar vid 25 °C och under 12 timmar vid 2-8 °C.

Ur mikrobiologisk synvinkel bör produkten användas omedelbart, såvida inte metoden för öppning/beredning/spädning utesluter risken för mikrobiell kontaminering.

Intravenös infusion

Kemisk och fysikalisk stabilitet i natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %), injektionsvätska, lösning, har visats under 3 timmar vid 25 °C och under 24 timmar vid 2-8 °C.

Ur mikrobiologisk synvinkel bör produkten användas omedelbart, såvida inte metoden för öppning/beredning/spädning utesluter risken för mikrobiell kontaminering.

Beredd lösning av läkemedlet i 5 % glukoslösning bör användas omedelbart.

Den beredda lösningen ska inte frysas.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

För förvaringsanvisningar efter beredning av läkemedlet, se avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

20 ml injektionsflaska av glas med propp (brombutylgummi), förseglad med snäpplock av aluminium. Läkemedlet tillhandahålls i förpackningar med 10 injektionsflaskor.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Lösning för injektion

Meropenem som ska användas för intravenös bolusinjektion ska rekonstitueras med sterilt vatten för injektionsvätskor till en slutlig koncentration av 50 mg/ml.

Lösning för infusion

För intravenös infusion kan injektionsflaskor med meropenem rekonstitueras direkt med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) eller glukos 50 mg/ml (5 %) infusionsvätska, lösning till en slutlig koncentration på 1-20 mg/ml.

Varje injektionsflaska är endast avsedd för engångsbruk.

Följ sedvanlig aseptisk teknik för beredning och administrering av lösningen.

Skaka lösningen före användning och inspektera den visuellt. Endast klara lösningar utan synliga partiklar ska användas. Använd inte läkemedlet om du ser tydliga tecken på försämring.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Antibiotice SA
1 Valea Lupului Street
Iasi 707410, Rumänien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

60439

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2021-04-08
Datum för den senaste förnyelsen: 2026-02-04

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025 09 09