

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Meropenem AptaPharma 500 mg pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning

Meropenem AptaPharma 1 g pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning

Meropenem AptaPharma 2 g pulver till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Meropenem AptaPharma 500 mg

Varje injektionsflaska innehåller meropenemtrihydrat motsvarande 500 mg meropenem.

Meropenem AptaPharma 1 g

Varje injektionsflaska innehåller meropenemtrihydrat motsvarande 1 g meropenem.

Meropenem AptaPharma 2 g

Varje injektionsflaska innehåller meropenemtrihydrat motsvarande 2 g meropenem.

Hjälpämnen med känd effekt:

Varje injektionsflaska med Meropenem AptaPharma 500 mg innehåller 104 mg natriumkarbonat vilket motsvarar 45 mg (1,96 mmol) natrium.

Varje injektionsflaska med Meropenem AptaPharma 1 g innehåller 208 mg natriumkarbonat vilket motsvarar 90 mg (3,92 mmol) natrium.

Varje injektionsflaska med Meropenem AptaPharma 2 g innehåller 416 mg natriumkarbonat vilket motsvarar 180 mg (7,85 mmol) natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning.

Vitt till blekgult kristallint pulver.

Lösningen har ett pH-värde i intervallet 7,3–8,3.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Meropenem AptaPharma är indicerat för behandling av följande infektioner hos vuxna och barn i åldern 3 månader och äldre (se avsnitt 4.4 och 5.1):

- allvarlig pneumoni, inklusive sjukhusförvärd och ventilatorassocierad pneumoni
- bronkopulmonella infektioner vid cystisk fibros
- komplicerade urinvägsinfektioner
- komplicerade intraabdominella infektioner
- intra- och postpartuminfektioner
- komplicerade infektioner i hud- och mjukdelar
- akut bakteriell meningit

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

Behandling av patienter med bakteriemi som uppstår i samband med, eller misstänks ha ett samband med, någon av ovanstående infektioner.

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

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Tabellerna nedan ger generella doseringsrekommendationer.

Dosen av meropenem och behandlingstiden bestäms med hänsyn till typ av behandlad infektion 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 speciellt lämplig vid behandling av vissa typer av infektioner, t ex infektioner orsakade av mindre känsliga bakteriearter (t ex *Enterobacterales*, *Pseudomonas aeruginosa* eller *Acinetobacter* spp.) eller mycket allvarliga infektioner.

Ytterligare hänsyn bör tas vid dosering till patienter med nedsatt njurfunktion (se även nedan).

Vuxna och ungdomar

Infektion	Dos som ska administreras var 8:e timme
allvarlig pneumoni inklusive sjukhusförvärd och ventilatorassocierad pneumoni	500 mg eller 1 g
bronkopulmonella 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 till 30 minuter (se avsnitt 6.2, 6.3 och 6.6).

Alternativt kan doser på upp till 1 g ges som en intravenös bolusinjektion under cirka 5 minuter. Det finns begränsad erfarenhet beträffande tolerabilitet för att stödja administrering av doser på 2 g till vuxen som intravenös bolusinjektion.

Nedsatt njurfunktion

Dosen till vuxna och ungdomar ska anpassas när kreatininclearance är lägre än 51 ml/min, som visas nedan. Det finns begränsad erfarenhet för att stödja administrering av dessa dosjusteringar för enhetsdoser på 2 g.

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

Meropenem elimineras vid hemodialys och hemofiltrering. Nödvändig dosering bör ges efter avslutad hemodialysbehandling.

Det finns inga etablerade dosrekommendationer till patienter som får peritonealdialys.

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering är nödvändig hos patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4).

Äldre

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

Pediatrik population

Barn under 3 månaders ålder

Effekten och tolerabiliteten hos barn under 3 månader har inte fastställts och optimala doseringar är inte identifierade. Det finns emellertid begränsad farmakokinetisk information som tyder på att 20 mg/kg var 8:e timme kan vara en lämplig dosering (se avsnitt 5.2).

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

Rekommenderad dosering framgår av följande tabell:

Infektion	Dos som ska administreras var 8:e timme
allvarlig pneumoni inklusive sjukhusförvärd och ventilatorassocierad pneumoni	10 eller 20 mg/kg
bronkopulmonella 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 som väger över 50 kg

Vuxendos ska ges.

Erfarenhet saknas hos barn med nedsatt njurfunktion.

Administreringssätt

Meropenem ges vanligen som intravenös infusion under cirka 15 till 30 minuter (se avsnitt 6.2, 6.3 och 6.6). Alternativt kan meropenemdoser på upp till 20 mg/kg ges som en intravenös bolusinjektion under cirka 5 minuter. Det finns begränsad information beträffande tolerabilitet för att stödja administrering av doser på 40 mg/kg till barn som intravenös bolusinjektion.

Den beredda lösningen är en klar och färglös till gul lösning.

Anvisningar om beredning/spädning 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 något annat antibiotikum av karbapenemtyp.
- Allvarlig överkänslighet (t ex anafylaktisk reaktion eller allvarlig hudreaktion) mot andra betalaktamantibiotika (t ex penicilliner eller cefalosporiner).

4.4 Varningar och försiktighet

Vid val av meropenem för behandling av en enskild patient bör man värdera lämpligheten av att använda ett antibiotikum av karbapenemtyp utifrån faktorer som hur allvarlig infektionen är, förekomsten av resistens mot andra lämpliga antibiotika och risken att selektera fram karbapenemresistenta bakterier.

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

Resistensen hos *Enterobacterales*, *Pseudomonas aeruginosa* och *Acinetobacter* spp. mot penemer varierar inom Europeiska unionen. Lokala resistensmönster bör beaktas av förskrivare.

Överkänslighetsreaktioner

Som med alla betalaktamantibiotika har allvarliga och i enstaka fall fatala överkänslighetsreaktioner rapporterats (se avsnitt 4.3 och 4.8).

Patienter som tidigare visat överkänslighet mot karbapenemer, penicilliner eller andra betalaktamantibiotika kan också vara överkänsliga mot meropenem. Före insättning av meropenem ska noggrann undersökning göras med avseende på tidigare överkänslighetsreaktioner mot betalaktamantibiotika.

Om en allvarlig allergisk reaktion inträffar ska läkemedlet sättas ut och lämpliga åtgärder vidtas. Allvarliga hudbiverkningar (SCAR) såsom 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). Vid eventuella tecken eller symtom som tyder på sådana reaktioner ska meropenem sättas ut omedelbart och alternativ behandling övervägas. Med andra betalaktamantibiotika har det rapporterats om överkänslighetsreaktioner som utvecklades till Kounis syndrom (akut allergisk koronar arteriospasm som kan leda till hjärtinfarkt, se avsnitt 4.8).

Antibiotikarelaterad kolit

Antibiotikarelaterad kolit och pseudomembranös kolit har rapporterats för nästan alla antibiotika inklusive meropenem. De kan variera i svårighetsgrad från mild till livshotande. Därför är det viktigt att överväga denna diagnos hos patienter som får diarré i samband med administrering av meropenem eller senare (se avsnitt 4.8). Utsättning av meropenem och specifik behandling mot *Clostridium difficile* bör övervägas. Läkemedel som hämmar peristaltiken ska inte ges.

Kramper

Kramper har rapporterats i sällsynta fall under 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 allvarlig 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 Coombs test kan visa positivt resultat under behandling med meropenem.

Samtidig behandling med valproinsyra/natriumvalproat/valpromid

Samtidig behandling med meropenem och valproinsyra/natriumvalproat/valpromid rekommenderas ej (se avsnitt 4.5).

Meropenem AptaPharma innehåller natrium

Meropenem AptaPharma 500 mg: Detta läkemedel innehåller 45 mg natrium per injektionsflaska, vilket motsvarar 2,3 % av WHO:s rekommenderade maximala dagliga intag av 2 g natrium för en vuxen.

Meropenem AptaPharma 1 g: Detta läkemedel innehåller 90 mg natrium per injektionsflaska, vilket motsvarar 4,5 % av WHO:s rekommenderade maximala dagliga intag av 2 g natrium för en vuxen.

Meropenem AptaPharma 2 g: Detta läkemedel innehåller 180 mg natrium per injektionsflaska, vilket motsvarar 9,0 % av WHO:s rekommenderade maximala dagliga intag av 2 g natrium för en vuxen.

Den maximala dagliga dosen av detta läkemedel motsvarar 27 % av WHO:s rekommenderade maximala dagliga intag av natrium.

Meropenem AptaPharma 2 g anses innehålla en hög halt av natrium. Detta är särskilt viktigt att beakta för personer som ordinerats en saltfattig kost.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga specifika interaktionsstudier med andra läkemedel än probenecid har utförts.

Probenecid konkurrerar med meropenem vad gäller aktiv tubulär sekretion och hämmar därför den renala utsöndringen av meropenem med ökad elimineringshalveringstid och plasmakoncentration av meropenem som följd. Försiktighet krävs vid samtidig behandling med probenecid och meropenem.

Den potentiella effekten av meropenem på proteinbindning av andra läkemedel eller metabolism har inte studerats. Dock är proteinbindningen så låg att inga interaktioner med andra substanser förväntas utifrån denna mekanism.

En minskning av halten valproinsyra i blodet har rapporterats vid samtidig administrering av karbapenemer, vilket resulterade i en 60–100 % minskning av valproinsyranivåerna inom cirka två dagar. På grund av den snabbt insättande effekten och omfattningen av denna minskning anses administrering av valproinsyra/natriumvalproat/valpromid och karbapenemer inte vara hanterbar och ska därför undvikas (se avsnitt 4.4).

Orala antikoagulantia

Administrering av antibiotika tillsammans med warfarin kan öka dess antikoagulerande effekter. Det har förekommit många rapporter om ökningar av de antikoagulerande effekterna av oralt administrerade antikoagulantia, inklusive warfarin, hos patienter som samtidigt får antibiotika. Risken kan variera beroende på den bakomliggande infektionen, ålder och allmäntillstånd hos patienten så att antibiotikas roll vid ökningen i INR (internationellt normaliserad kvot) är svår att bedöma. Det rekommenderas att INR monitoreras ofta under och strax efter administreringen av antibiotika då det ges samtidigt med ett oralt antikoagulantia.

Pediatrisk population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga eller begränsade uppgifter om användning av meropenem hos gravida kvinnor. Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

Som en försiktighetsåtgärd bör meropenem inte användas under graviditet.

Amning

Det har rapporterats att små mängder av meropenem utsöndras i bröstmjolk. Meropenem ska inte användas av ammande kvinnor såvida inte den potentiella nyttan för modern motiverar den potentiella risken för barnet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier avseende förmågan att framföra fordon och använda maskiner har utförts. Vid framförande av fordon eller användning av maskiner ska dock hänsyn tas till att huvudvärk, parestesier och kramper har rapporterats för meropenem.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

I en genomgång av 4 872 patienter med 5 026 exponeringar för meropenembehandling var diarré (2,3 %), hudutslag (1,4 %), illamående/kräkningar (1,4 %) och inflammation vid injektionsstället (1,1 %) de mest frekvent rapporterade meropenem-relaterade biverkningarna. De vanligaste rapporterade meropenem-relaterade laborativa avvikelserna var trombocytos (1,6 %) och ökade leverenzymmer (1,5–4,3 %).

Biverkningstabell

I tabellen nedan anges alla biverkningar 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 ($< 1/10\,000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas utifrån tillgängliga uppgifter). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 1

Klassificering av organsystem	Frekvens	Biverkning
Infektioner och infestationer	Mindre vanliga	svampöverväxt i munhåla och underliv
Blodet och lymfsystemet	Vanliga	trombocytemi
	Mindre vanliga	eosinofili, trombocytopeni, leukopeni, neutropeni, agranulocytos, hemolytisk anemi
Immunsystemet	Mindre vanliga	angioödem, anafylaxi (se avsnitt 4.3 och 4.4)
Metabolism och nutrition	Mindre vanliga	Hypokalemi
Psykiska störningar	Sällsynta	delirium
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	huvudvärk
	Mindre vanliga	parestesi
	Sällsynta	kramper (se avsnitt 4.4)
Magtarmkanalen	Vanliga	diarré, kräkningar, illamående, buksmärta
	Mindre vanliga	antibiotikarelaterad kolit (se avsnitt 4.4)
Lever och gallvägar	Vanliga	stegring av serumtransaminaser, alkaliska fosfataser och laktatdehydrogenas i blodet
	Mindre vanliga	ökat bilirubin i blodet, läkemedelsinducerad leverskada ¹
Hud och subkutan vävnad	Vanliga	hudutslag, klåda
	Mindre vanliga	urtikaria, toxisk epidermal nekrolys, Stevens Johnsons syndrom, erythema multiforme (se avsnitt 4.4)
	Ingen känd frekvens	läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS-syndrom), akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP) (se avsnitt 4.4)
Njurar och urinvägar	Mindre vanliga	förhöjt blodkreatinin, förhöjt blodurea
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanliga	inflammation, smärta
	Mindre vanliga	tromboflebit, smärta vid injektionsstället

¹ Läkemedelsinducerad leverskada omfattar hepatit och leversvikt

Beskrivning av utvalda biverkningar

Kounis syndrom

Akut koronart syndrom i samband med en allergisk reaktion (Kounis syndrom) har rapporterats med andra betalaktamantibiotika (se avsnitt 4.4).

Pediatrisk population

Meropenem är godkänt för barn som är äldre än 3 månader. Det finns inga belägg för en förhöjd risk för några läkemedelsbiverkningar hos barn, baserat på de begränsade data som finns tillgängliga. Alla rapporter som erhållits har varit konsekventa med händelser som observerats hos 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 direkt (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdosering

Relativ överdosering kan vara möjlig hos patienter med nedsatt njurfunktion om dosen inte justeras som beskrivet i avsnitt 4.2. Den begränsade erfarenheten av meropenem som erhållits sedan godkännandet för försäljning indikerar att biverkningar som kan uppkomma till följd av överdosering överensstämmer med biverkningsprofilen beskriven i avsnitt 4.8. Dessa biverkningar är i allmänhet av mild karaktär och upphör vid utsättande eller dosreduktion. Symtomatisk behandling ska övervägas.

Hos patienter med normal njurfunktion elimineras meropenem snabbt via njurarna.

Meropenem och dess metaboliter kan elimineras med hemodialys.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: antibakteriella medel för systemiskt bruk, karbapenemer, ATC-kod: J01DH02

Verkningsmekanism

Meropenems baktericida effekt utövas genom hämning av bakteriens cellväggsynt hos grampositiva och gramnegativa bakterier via 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 fler än en klass av antibiotika när den berörda mekanismen innefattar impermeabilitet och/eller en eller flera effluxpumpar.

Brytpunkter för resistensbestämning

Tolkningskriterierna för MIC (minsta hämmade koncentration) vid resistensbestämning har fastställts av europeiska kommittén för resistensbestämning (EUCAST) för meropenem och listas här:

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

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 aerobes

Enterococcus faecalis^s

Staphylococcus aureus (meticillinkänslig)^f

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 aerobes

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 anaerobes

Clostridium perfringens

Peptoniphilus asaccharolyticus

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

Gramnegativa anaerobes

Bacteroides caccae

Bacteroides fragilis-gruppen

Prevotella bivia

Prevotella disiens

Arter för vilka förvärvat resistens kan vara ett problem

Grampositiva aerobes
Enterococcus faecium^{§†}

Gramnegativa aerobes
Acinetobacter-arter
Burkholderia cepacia
Pseudomonas aeruginosa

Naturligt resistenta organismer

Gramnegativa aerobes
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 $\geq 50\%$ i ett eller flera EU-länder.

Glanders 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 och melioidos.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

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 respektive 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 försökspersoner 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 renal clearance 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 (Cr_{CL} 33–74 ml/min), 5 gånger högre vid gravt nedsatt njurfunktion (Cr_{CL} 4–23 ml/min) och 10 gånger högre hos hemodialyspatienter (Cr_{CL} < 2 ml/min) jämfört med friska försökspersoner (Cr_{CL} > 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.

Pediatrik 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 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 samtida 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-dagarsstudie.

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 hos 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 de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

Meropenem AptaPharma 500 mg: 4 år

Meropenem AptaPharma 1 g: 4 år

Meropenem AptaPharma 2 g: 3 år

Efter beredning

Administrering av intravenös bolusinjektion

En lösning för bolusinjektion bereds genom att lösa läkemedlet i sterilt vatten för injektionsvätskor till en slutlig koncentration på 50 mg/ml.

Kemisk och fysikalisk stabilitet vid användning för en beredd lösning för bolusinjektion har påvisats under 3 timmar i upp till 25°C eller 12 timmar vid kylförvaring (2–8 °C).

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

Om den inte används omedelbart är förvaringstider och förvaringsförhållanden efter beredning användarens ansvar.

Administrering av intravenös infusion

En lösning för infusion bereds genom att lösa pulvret antingen i 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridlösning för infusion eller 50 mg/ml (5 %) glukoslösning (dextros) för infusion till en slutlig koncentration på 1 till 20 mg/ml.

Meropenem AptaPharma 500 mg

Kemisk och fysikalisk stabilitet vid användning för en beredd infusionslösning med 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridlösning har påvisats under 6 timmar i upp till 25 °C eller 24 timmar vid kylförvaring (2–8 °C).

Meropenem AptaPharma 1 g

Kemisk och fysikalisk stabilitet vid användning för en beredd infusionslösning med 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridlösning har påvisats under 6 timmar i upp till 25 °C eller 24 timmar vid kylförvaring (2–8 °C).

Meropenem AptaPharma 2 g

Kemisk och fysikalisk stabilitet vid användning för en beredd infusionslösning med 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridlösning har påvisats under 3 timmar i upp till 25 °C eller 24 timmar vid kylförvaring (2–8 °C).

Färdigberedd lösning av läkemedlet i 50 mg/ml (5 %) glukoslösning (dextros) bör användas omedelbart.

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

Om den inte används omedelbart är förvaringstider och förvaringsförhållanden efter beredning användarens ansvar.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.

Den beredda lösningen får ej frysas.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning/spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Meropenem AptaPharma 500 mg

Vitt till blekgult kristallint pulver i 20 ml klar, färglös injektionsflaska av typ III-glas med propp (bromobutylgummi med diameter på 20 mm) och violett avrivningsförsegling (av plast och aluminium).

Meropenem AptaPharma 1 g

Vitt till blekgult kristallint pulver i 20 ml klar, färglös injektionsflaska av typ III-glas med propp (bromobutylgummi med diameter på 20 mm) och grå avrivningsförsegling (av plast och aluminium).

Läkemedlet tillhandahålls i förpackningsstorlekar om 1 eller 10 injektionsflaskor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Meropenem AptaPharma 2 g

Vitt till blekgult kristallint pulver i 50 ml klar, färglös injektionsflaska av typ I-glas med bromobutylgummipropp och grön avrivningsförsegling (av polypropen och aluminium).

Läkemedlet tillhandahålls i förpackningsstorlekar om 6 injektionsflaskor.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktions och övrig hantering av läkemedlet

Injektion

Meropenem som ska användas för intravenös bolusinjektion ska beredas med sterilt vatten för injektionsvätskor.

Infusion

För intravenös infusion kan injektionsflaskor med meropenem beredas direkt med 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridlösning eller 50 mg/ml (5 %) glukoslösning (dextros) för infusion till en slutlig koncentration på 1 till 20 mg/ml.

Varje injektionsflaska är endast avsedd för engångsbruk.

Följ sedvanlig aseptisk teknik för beredning och administrering av lösningen.

Den beredda lösningen är en klar och färglös till gul lösning.

Lösningen ska omskakas före användning. Lösningarna ska inspekteras visuellt avseende partiklar och missfärgning före administrering. Endast klara och färglösa till gula lösningar utan synliga partiklar får användas.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Apta Medica Internacional d.o.o.
Likožarjeva Ulica 6
1000 Ljubljana
Slovenien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

500 mg: 66249
1 g: 66250
2 g: 66251

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2025-01-27

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-08-01