

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Meropenem B. Braun 500 mg pulver och vätska till infusionsvätska, lösning

Meropenem B. Braun 1 g pulver och vätska till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Meropenem B. Braun 500 mg

Varje tvåkammarpåse innehåller meropenemtrihydrat motsvarande 500 mg vattenfritt meropenem.

Efter beredning innehåller lösningen 10 mg meropenem per ml.

Meropenem B. Braun 1 g

Varje tvåkammarpåse innehåller meropenemtrihydrat motsvarande 1 g vattenfritt meropenem.

Efter beredning innehåller lösningen 20 mg meropenem per ml.

Hjälpämne(n) med känd effekt:

Den totala mängden natrium per tvåkammarpåse är enligt följande:

Meropenem B. Braun styrka	Mängd natrium per tvåkammarpåse
500 mg	245 mg
1 g	290 mg

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Pulver och vätska till infusionsvätska, lösning.

Före beredning innehåller tvåkammarpåsen ett vitt till ljusgult pulver och en klar och färglös lösning.

Efter beredning är den klara och färglösa lösningen isoosmotisk och har ett pH mellan 7,3 och 8,3.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

- Svår pneumoni, inklusive sjukhusförvärd 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

Meropenem B. Braun kan användas för 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 de ovanstående infektionerna.

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. *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* eller *Acinetobacter* spp.) eller mycket svåra infektioner.

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

Vuxna och ungdomar

Infektion	Dos som ska ges var 8:e timme
Svår 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

Nedsatt njurfunktion

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

Kreatininclearance (ml/min)	Dos (baserad på enhetsdoser mellan 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).

Dosering hos äldre patienter

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

Pediatrisk population

Barn under 3 månaders ålder

Säkerhet och effekt för meropenem för 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 doseringsregim framgår av följande tabell:

Infektion	Dos som ska ges var 8:e timme
Svår pneumoni inklusive sjukhusförvärd 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 vikt över 50 kg

Vuxendos ska ges.

Erfarenhet saknas hos barn med nedsatt njurfunktion.

Administreringssätt

Intravenös infusion

Meropenem B. Braun ges vanligen som intravenös infusion under cirka 15 till 30 minuter (se avsnitt 6.2, 6.3 och 6.6). Alternativt kan doser av Meropenem B. Braun på upp till 20 mg/kg eller 1 g ges som intravenös bolusinjektion under cirka 5 minuter. Det finns begränsade säkerhetsdata tillgängliga för att stödja administrering av doser på 40 mg/kg till barn eller en dos på 2 g till vuxna som intravenös bolusinjektion. Förlängd infusion (dvs. 0,5–2 g meropenem infunderad under 3 timmar) kan användas för mindre känsliga bakterier för att uppnå ett högre mål för $T > MIC$ (den tid som koncentrationerna av meropenem överskrider MIC (minsta hämmande koncentration)).

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 antibakteriella medel av karbapenemtyp.

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

4.4 Varningar och försiktighet

Valet av meropenem för behandling av enskild patient ska övervägas med hänsyn till lämplighet att använda en karbapenemsubstans baserat på faktorer som infektionens svårighetsgrad, prevalens av resistens mot andra lämpliga antibiotika och risk för selektion av karbapenemresistenta bakterier.

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

Resistensen hos *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* och *Acinetobacter* spp. mot penemer varierar inom Europeiska unionen. Lokal prevalens av resistens mot penemer hos dessa bakterier bör beaktas av förskrivaren.

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 svår allergisk reaktion inträffar ska läkemedlet sättas ut och lämpliga åtgärder vidtas. Svåra 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.

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). Andra antimikrobiella medel ska övervägas som alternativ till karbapenemantibiotika. Om behandling med karbapenem är nödvändig är läkemedelsövervakning av valproatkonzentrationen motiverad när en kombinationsbehandling med karbapenem-valproinsyra tillämpas, särskilt vid initiering eller avbrytande av karbapenemantibiotikumet.

Varningar gällande hjälpämnen

Meropenem B. Braun 500 mg:

Detta läkemedel innehåller 245 mg natrium per påse, motsvarande 12,3 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 g natrium för vuxna).

Meropenem B. Braun 1 g:

Detta läkemedel innehåller 290 mg natrium per påse, motsvarande 14,5 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 g natrium för vuxna).

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 eliminationshalveringstid och plasmakoncentration av meropenem som följd. Samtidig behandling med probenecid och meropenem rekommenderas inte.

Sänkningar av valproinsyras blodnivåer på upp till 60–100 % efter två dagars samtidig behandling med karbapenemer har rapporterats. På grund av den snabbt insättande effekten och stora sänkningen är samtidig behandling med valproinsyra/natriumvalproat/valpromid med karbapenemer inte hanterbar och ska därför undvikas (se avsnitt 4.4).

Orala antikoagulantia

Samtidig administrering av antibiotika och warfarin kan förhöja antikoagulationseffekten. Många fall har rapporterats med ökad antikoagulationseffekt av oralt administrerade antikoagulantia inklusive warfarin, hos patienter som samtidigt har fått antibakteriell behandling. Risken kan variera beroende på bakomliggande infektion, patientens ålder och allmäntillstånd så att bidraget från antibiotikum till ökningen av INR (international normalised ratio) är svårt att bedöma. Det rekommenderas att INR kontrolleras ofta under och strax efter samtidig behandling med antibiotika och orala antikoagulantia.

Pediatrisk population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns begränsad mängd data från användningen av meropenem hos gravida kvinnor. Djurstudier visar inga direkta eller indirekta reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Som en försiktighetsåtgärd bör man undvika användning av meropenem under graviditet.

Amning

Det har rapporterats att små mängder av meropenem utsöndras i bröstmjolk. Meropenem B. Braun ska inte användas under amning såvida inte den potentiella nyttan för modern rättfärdigar den potentiella risken för barnet.

Fertilitet

Det finns inga data gällande effekt av meropenem på fertilitet hos människa. Reproduktionsstudier på djur har inte visat på effekt på fertilitet.

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 4872 patienter med 5026 exponeringar för meropenembehandling var diarré (2,3 %), hudutslag (1,4 %), illamående/kräkningar (1,4 %) och inflammation vid injektionsstället (1,1 %) de mest frekvent rapporterade meropenemrelaterade biverkningarna. De vanligaste rapporterade meropenemrelaterade laborativa avvikelserna var trombocytos (1,6 %) och ökade leverenzymmer (1,5–4,3 %).

Biverkningstabell

I tabellen nedan listas alla biverkningar enligt organklass och frekvens: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 100, < 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Organklass	Frekvens	Biverkning
Infektioner och infestationer	Mindre vanliga	kandidos 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	parestesier
	Sällsynta	kramper (se avsnitt 4.4)
Magtarmkanalen	Vanliga	diarré, kräkningar, illamående, ökad buksmärta
	Mindre vanliga	antibiotikarelaterad kolit (se avsnitt 4.4)

Lever och gallvägar	Vanliga	stegring av transaminaser, alkaliska fosfataser i blodet, 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), 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.

Pediatrisk population

Meropenem B. Braun 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 till:

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Relativ överdosering kan vara möjlig hos patienter med nedsatt njurfunktion om dosen inte justeras som beskrivet i avsnitt 4.2. Den begränsade erfarenheten som erhållits sedan godkännandet för försäljning visar 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. Symptomatisk behandling ska övervägas.

Hos patienter med normal njurfunktion elimineras meropenem snabbt via njurarna.

Meropenem och dess metabolit 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

I likhet med andra betalaktamantibiotika har den tid som koncentrationerna av meropenem överskrider MIC ($T > MIC$) visat sig bäst korrelera till effekten. I prekliniska modeller visade meropenem aktivitet när plasmakoncentrationen överskred MIC för den infekterande organismen under ca 40 % av doseringsintervallet. Detta mål har inte etablerats kliniskt.

Resistensmekanism

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

Lokaliserade kluster av infektioner på grund av karbapenemresistenta organismer har rapporterats inom Europeiska unionen.

Det finns ingen målbaserad korsresistens mellan meropenem och substanser från kinolon-, aminoglykosid-, makrolid- eller tetracyclinklasserna. Bakterier kan emellertid uppvisa resistens mot fler än en grupp av antibakteriella substanser när den involverade mekanismen inkluderar impermeabilitet och/eller en effluxpump(ar).

Brytpunkter för resistensbestämning

Tolkningskriterierna för MIC (minsta hämmande koncentration) vid resistensbestämning har fastställts av *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) för meropenem och listas här:

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

Prevalens 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 sakkunnig rådgivning sökas när den lokala förekomsten av resistens är sådan att nyttan av läkemedlet åtminstone vid vissa typer av infektioner kan ifrågasättas.

Följande tabell med patogener är sammanställd utifrån klinisk erfarenhet och terapeutiska riktlinjer.

Vanligtvis känsliga arter

Grampositiva aerobes

Enterococcus faecalis^s

Staphylococcus aureus (meticillinkänsliga)^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 förvärvad resistens kan vara ett problem

Grampositiva aerobes

Enterococcus faecium^{s†}

Gramnegativa aerobes

Acinetobacter-arter

Burkholderia cepacia

Pseudomonas aeruginosa

Organismer med nedärvd resistens

Gramnegativa aerobes

Stenotrophomonas maltophilia

Legionella-arter

Andra mikroorganismer
Chlamydomphila pneumoniae
Chlamydomphila psittaci
Coxiella burnetii
Mycoplasma pneumoniae

[§] Arter som visar naturlig intermediär känslighet

[£] Alla meticillinresistenta stafylokocker är resistenta mot meropenem

[†] ≥ 50 % resistens i ett eller flera EU-länder

Glanders och melioidosis: Human användning av meropenem baseras på känslighetsdata *in vitro* av *B. mallei* och *B. pseudomallei* och på begränsade humandata. Behandlande läkare bör hänvisa till nationella och/eller internationella konsensusdokument beträffande behandling av glanders och melioidosis.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Den genomsnittliga plasmahalveringstiden hos friska försökspersoner är cirka 1 timme; genomsnittlig distributionsvolym är cirka 0,25 l/kg (11–27 liter) och genomsnittlig clearance är 287 ml/min vid 250 mg som sjunker till 205 ml/min vid 2 g. Doser på 500 mg, 1 och 2 g infunderade under 30 minuter ger medelvärden på $C_{\max}$ på cirka 23, 49 respektive 115 mikrog/ml, motsvarande värden på AUC var 39,3 och 62,3 och 153 mikrog $\times$ h/ml. Efter infusion under 5 minuter uppmättes $C_{\max}$ -värden på 52 och 112 mikrog/ml efter 500 mg respektive 1 g doser. Vid upprepade doser var 8 timme till försökspersoner med normal njurfunktion sker ingen ackumulering av meropenem.

En studie på 12 patienter där meropenem 1 g administrerades var 8 timme postoperativt efter intraabdominella infektioner visade $C_{\max}$ och halveringstid jämförbara med friska försökspersoner men en större distributionsvolym på 27 liter.

Distribution

Den genomsnittliga plasmaproteinbindningen av meropenem var ca 2 % och var oberoende av koncentration. Efter snabb administrering (5 minuter eller kortare) är farmakokinetiken biexponentiell men detta är mycket mindre uppenbart efter 30 minuters infusion. Meropenem har visats penetrera väl till flera kroppsvätskor och vävnader: inklusive lunga, bronkialsekret, galla, cerebrospinalvätska, gynekologiska vävnader, hud, fascia, muskler och peritonealexudat.

Metabolism

Meropenem metaboliseras genom hydrolys av betalaktamringen och bildar en mikrobiologiskt inaktiv metabolit. Meropenem *in vitro* uppvisar minskad känslighet mot hydrolys genom humant dehydropeptidas-I (DHP-I) jämfört med imipenem och det är inget krav att samtidigt administrera en DHP-I-hämmare.

Eliminering

Meropenem elimineras främst oförändrad via njurarna. Ca 70 % (50–75 %) av dosen utsöndras i oförändrad form inom 12 timmar. Ytterligare 28 % återfinns som mikrobiologisk inaktiv metabolit. Fekal eliminering motsvarar endast ca 2 % av dosen. Den uppmätta renala clearance och effekten av probenecid visade att meropenem undergår både filtrering och tubulär sekretion.

Njurinsufficiens

Njurinsufficiens resulterar i högre plasma AUC och längre halveringstid för meropenem. Det uppmättes AUC-ökningar på 2,4 gånger hos patienter med måttlig insufficiens (CrCL 33–74 ml/min), 5 gånger vid svår insufficiens (CrCL 4–23 ml/min) och 10 gånger vid hemodialys (CrCL < 2 ml/min) jämfört med friska försökspersoner (CrCL > 80 ml/min). AUC för den mikrobiologiskt inaktiva ringöppna metaboliten var också betydligt förhöjd hos patienter med nedsatt njurfunktion. Dosjustering rekommenderas till patienter med måttligt till svårt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2).

Meropenem elimineras med hemodialys med clearance genom hemodialys cirka 4 gånger högre än hos anuriska patienter.

Leverinsufficiens

En studie på patienter med alkoholcirros visade ingen effekt av leversjukdom på farmakokinetiken av meropenem efter upprepade doser.

Vuxna

Farmakokinetiska studier hos patienter har inte visat signifikanta farmakokinetiska skillnader jämfört med friska försökspersoner med motsvarande njurfunktion. En populationsmodell som utvecklats utifrån data på 79 patienter med intraabdominella infektioner eller pneumoni visade att den centrala volymen är beroende på vikt samt clearance på kreatininclearance och ålder.

Pediatrisk population

Farmakokinetiken hos spädbarn och barn med infektion vid doser på 10, 20 och 40 mg/kg visade C_{max} -värden som närmade sig dem hos vuxna efter 500 mg, 1 respektive 2 g doser. Jämförelse visade konsistent farmakokinetik mellan doser och halveringstid liknande dem som observerats hos vuxna hos alla utom de yngsta (< 6 månader $t_{1/2}$ 1,6 timmar). Genomsnittliga meropenem clearancevärden 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). Cirka 60 % av dosen utsöndras i urinen under 12 timmar som meropenem, ytterligare 12 % utsöndras som metabolit. Koncentrationer av meropenem i CSF hos barn med hjärnhinneinflammation är ungefär 20 % av motsvarande plasmanivåer även om det finns betydande inter-individuell variabilitet.

Farmakokinetiken för meropenem hos nyfödda som kräver antiinfektiös behandling visade större clearance hos nyfödda med högre kronologisk ålder eller gestationsålder med en total genomsnittlig halveringstid på 2,9 timmar. Monte Carlo-simulering baserad på en farmakokinetisk populationsmodell visade att med en dosering på 20 mg/kg var 8 timme uppnådde 60 % $T > MIC$ för *P. aeruginosa* hos 95 % prematura och 91 % av fullgångna nyfödda.

Äldre

Farmakokinetiska studier på friska äldre personer (65–80 år) har visat en minskning i plasmaclearance som korrelerade med åldersassocierad minskning i kreatininclearance och en mindre minskning av icke-renalt clearance. Ingen dosjustering krävs hos äldre patienter, utom i fall av måttligt till svårt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Djurstudier tyder på att meropenem tolereras väl av njurarna. Histologiska fynd på renal tubulär skada sågs hos möss och hundar först vid doser på 2 g/kg och däröver efter en singeldosadministrering och hos apor vid 500 mg/kg i en 7-dagars studie.

Meropenem tolereras generellt väl av centrala nervsystemet. Effekter sågs i akuttoxicitetsstudier hos gnagare vid doser överstigande 1 g/kg.

Den intravenösa LD_{50} -dosen för meropenem hos gnagare är mer än 2 g/kg.

I studie med upprepade dosering på upp till 6 månader sågs endast smärre effekter inklusive minskning av parametrar avseende röda blodkroppar hos hundar.

Det fanns inga tecken på mutagen potential i en uppsättning konventionella studier och inga tecken på reproduktionstoxicitet inklusive teratogen potential i studier på råttor upp till 750 mg/kg och på apor upp till 360 mg/kg.

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

Den enda metaboliten av meropenem hade en liknande toxicitetsprofil i djurförsök.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Vätska

Natriumklorid

Vatten för injektionsvätskor

Pulver

Natriumkarbonat

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

Hållbarhet före beredning

2 år

Hållbarhet efter beredning

Färdigberedd produkt är avsedd endast för engångsanvändning.

Kemisk och fysikalisk stabilitet under användning har visats i 3 timmar vid 25 °C eller 24 timmar vid 2–8 °C. Ur mikrobiologisk synvinkel bör produkten användas omedelbart, såvida inte metoden för öppnande och beredning utesluter risken för mikrobiell kontamination. Om produkten inte används omedelbart är förvaringstider och förhållanden före användning användarens ansvar.

Hållbarhet efter första öppnande

Öppnad tvåkammarpåse ska användas omedelbart.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.

Färdigberedd lösning får inte frysas.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Meropenem B. Braun tillhandahålls i färglösa tvåkammarpåsar av flerskiktsplast bestående av PET/Alu/polypropylen-etylen-sampolymer och termoplastiskt gummi (utan latex, PVC eller DEHP) och en infusionsport. Den ena sidan är ogenomskinlig, den andra sidan är genomskinlig.

Meropenem B. Braun 500 mg:

En tvåkammarpåse innehåller 570 mg pulver och 50 ml steril natriumkloridlösning.

Meropenem B. Braun 1 g:

En tvåkammarpåse innehåller 1140 mg pulver och 50 ml steril natriumkloridlösning.

Tvåkammarpåsarna är förpackade i kartonger med 24 enheter.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Täck inte över någon del av folieremsan med patientetikett.

Använd inte i seriekoppling.

Kassera enheten om folieremsan på påsen är skadad.

Riv av folieremsan först när produkten är klar för användning.

Inspektera läkemedlet visuellt före beredning. Lösningen ska endast användas om den är klar, färglös och praktiskt taget fri från partiklar.

Instruktioner för beredning av Meropenem B. Braun tvåkammarpåse

1. Lås upp sidofliken och vik ut påsen.
2. Riv av folieremsan för kammaren med läkemedelspulvret.
3. Vik påsen alldeles under fogen för spädningsvätskan och tryck tills förseglingen mellan spädningsvätskan och pulvret öppnas.
4. Skaka blandningen av spädningsvätska och pulver tills läkemedelspulvret är helt upplöst.
5. Kontrollera visuellt den färdigberedda lösningen med avseende på partiklar. Använd inte lösningen om den inte är klar, färglös och praktiskt taget fri från partiklar.
6. Tryck på den vikta påsen alldeles under fogen för lösningen för att öppna den andra förseglingen och släppa in vätska i porten.
7. Avlägsna folieskyddet från infusionsporten och fäst sterilt administreringsset. Häng påsen på droppställningen.

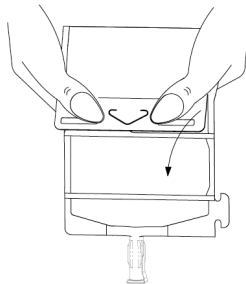
1. Lås upp sidofliken och vik ut påsen.



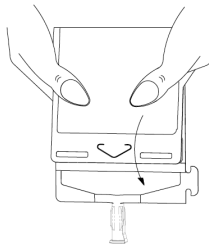
2. Riv av folieremsan för kammaren med pulver.



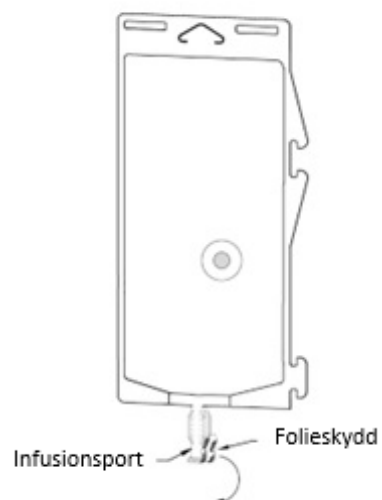
3. Vik påsen för att öppna den första förseglingen.



6. Tryck på den vikta påsen för att öppna den andra förseglingen.



7. Avlägsna folieskyddet från infusionsporten.



Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

B. Braun Melsungen AG
Carl-Braun-Straße 1
34212 Melsungen
Tyskland

Postadress:
34209 Melsungen
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

500 mg: 63743
1 g: 63744

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2024-03-08

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-08-08