

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Meropenem Bradex 500 mg pulver till injektionsvätska -/infusionsvätska, lösning  
Meropenem Bradex 1 g pulver till injektionsvätska -/infusionsvätska, lösning

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Meropenem Bradex 500 mg  
Varje injektionsflaska innehåller meropenemtrihydrat motsvarande 500 mg vattenfritt meropenem.

Meropenem Bradex 1g  
Varje injektionsflaska innehåller meropenemtrihydrat motsvarande 1g vattenfritt meropenem.

#### Hjälpämne(n) med känd effekt:

500 mg: Varje injektionsflaska innehåller 104 mg natriumkarbonat som motsvarar cirka 2,0 mekv av natrium (cirka 45 mg).

1 g: Varje injektionsflaska innehåller 208 mg natriumkarbonat som motsvarar cirka 4,0 mekv av natrium (cirka 90 mg).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver till injektionsvätska -/infusionsvätska, lösning  
Vitt till ljusgult pulver.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Meropenem Bradex 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
- Bronkopulmonära infektioner vid cystisk fibros
- Komplicerade urinvägsinfektioner
- Komplicerade intra-abdominella infektioner
- Intra- och post-partuminfektioner
- Komplicerade infektioner i hud och mjukdelar
- Akut bakteriell meningit

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

Behandling av patienter med bakteremi 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 allvarliga infektioner.

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

### **Vuxna och ungdomar**

<b>Infektion</b>	<b>Dos som ska ges var 8:e timme</b>
Allvarlig pneumoni inklusive sjukhusförvärdad 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 till 30 minuter (se avsnitt 6.2, 6.3 och 6.6).

Alternativt kan doser på upp till 1 g ges som intravenös bolusinjektion under cirka 5 minuter. Det finns begränsad tillgänglig säkerhetsdata för att stödja administrering av 2 g doser till vuxna 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.

<b>Kreatin clearance (ml/min)</b>	<b>Dos</b> (baserad på "enhetsdoser" mellan 500 mg eller 1 g eller 2 g, se tabell ovan)	<b>Frekvens</b>
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.

#### Patienter med nedsatt leverfunktion

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

#### Äldre patienter

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

### **Pediatrik population**

#### Barn under 3 månaders ålder

Effekt och tolerabilitet hos barn under 3 månader har inte fastställts och optimala dosregim är inte identifierad. Det finns emellertid begränsad farmkokinetisk 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:

<b>Infektion</b>	<b>Dos som ska ges var 8:e timme</b>
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 vikt 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 doser på upp till 20 mg/kg ges som 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.

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 andra substanser av karbapenemtyp.

Svår överkänslighet (t.ex. anafylaktisk reaktion eller 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 karbapenemresistenta bakterier.

*Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* och *Acinetobacter* spp. resistens

Resistensen hos *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* och *Acinetobacter* spp. för penemer varierar inom Europeiska Unionen. Lokala resistensmönster 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.

#### 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).

#### Övervakning av leverfunktion

Leverfunktion bör monitoreras noggrant under behandling med meropenem på grund av risk för levertoxicitet (hepatisk dysfunktion med kolestas och cytolys) (se avsnitt 4.8).

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).

### Direkt antiglobulintest (Coombs test) serokonversion

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 Bradex innehåller natrium.

Meropenem Bradex 500 mg: innehåller cirka 2,0 mEqv av natrium per 500 mg dos vilket bör beaktas av patienter som ordinerats saltfattig kost.

Meropenem Bradex 1.0 g: innehåller cirka 4,0 mEqv av natrium per 1,0 g dos vilket bör beaktas av patienter som ordinerats 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 eliminationshalveringstid 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.

Sänkning 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 inga eller begränsad mängd data från användning av meropenem hos gravida kvinnor.

Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

Som en försiktighetsåtgärd bör meropenem undvikas 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 överväger 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 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 meropenem-relaterade biverkningarna. De vanligaste rapporterade meropenem-relaterade laborativa avvikelser var trombocytos (1,6%) och ökade leverenzymmer (1,5-4,3%).

### Tabell över risker för biverkningar

I tabellen nedan listas alla biverkningar enligt organklass och frekvens: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ ), mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

<b>Table 1</b>		
<b>SOC</b>	<b>Frekvens</b>	<b>Biverkan</b>
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)
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	huvudvärk
	Mindre vanliga	parestesier
	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
Hud och subkutan vävnad	Vanliga	hudutslag, klåda
	Mindre vanliga	urtikaria, toxisk epidermal nekrolys, Stevens Johnsons syndrom, erytema multiforme
	Ingen känd frekvens	Läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS-syndrom)
Njuror och urinvägar	Mindre vanliga	förhöjt serumkreatinin, förhöjt serumurea
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanliga	inflammation, smärta
	Mindre vanliga	tromboflebit, smärta vid injektionsstället

### Pediatrik population

Meropenem Bradex är godkänt för försäljning 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 (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala,

[www.lakemedelsverket.se](http://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 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. Symptomatisk behandling skall 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 penicillin-bindande proteiner (PBP).

#### Farmakokinetiskt / Farmakodynamiskt (PK/PD) förhållande

I likhet med andra beta-laktamantibiotiska substanser 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.

#### Resistensmekanismer

Bakteriers resistens mot meropenem kan orsakas av: (1) minskad permeabilitet av yttre membranet hos gramnegativa bakterier (på grund av minskad produktion av kanaler) (2) minskad affinitet till PBPer (3) ökat uttryck av efflux-pump komponenter, och (4) produktion av betalaktamaser som kan hydrolysera karbapenemer.

Lokaliserade kluster av infektioner på grund av karapenem-resistenta organismer har rapporterats inom Europeiska Unionen.

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

#### Brytpunkter

Kliniska brytpunkter för MIC-bestämning enligt European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) presenteras nedan.



## Kliniska MIC brytpunkter för meropenem enligt EUCAST (2013-02-11, v 3.1).

Organism	Känsliga (S) (mg/l)	Resistenta (R) (mg/l)
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 2	> 8
<i>Pseudomonas</i> spp.	≤ 2	> 8
<i>Acinetobacter</i> spp.	≤ 2	> 8
<i>Streptococcus</i> groups A, B, C och G	fotnot 6	fotnot 6
<i>Streptococcus pneumoniae</i> <sup>1</sup>	≤ 2	> 2
<i>Viridans</i> group streptococci <sup>2</sup>	≤ 2	> 2
<i>Enterococcus</i> spp.	--	--
<i>Staphylococcus</i> spp.	fotnot 3	fotnot 3
<i>Haemophilus influenzae</i> <sup>1,2</sup> och <i>Moraxella catarrhalis</i> <sup>2</sup>	≤ 2	> 2
<i>Neisseria meningitidis</i> <sup>2,4</sup>	≤ 0,25	> 0,25
Gram-positiva anaerober förutom <i>Clostridium difficile</i>	≤ 2	> 8
Gram-negativa anaerober	≤ 2	> 8
<i>Listeria monocytogenes</i>	≤ 0,25	> 0,25
Ej artrelaterade brytpunkter <sup>5</sup>	≤ 2	> 8

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

2. Isolat med MIC-värden över känslighetsbrytpunkten är mycket sällsynta eller ännu inte rapporterade. Identifiering och känslighetsbestämning av sådana isolat måste repeteras och om resultatet bekräftas skickas till ett referenslaboratorium. Tills evidens finns angående kliniskt svar för bekräftat isolat med MIC värden över nuvarande resistensbrytpunkter ska de rapporteras som resistenta.

3. Stafylokockers känslighet för karbapenemer är uppskattade med hänsyn till cefoxitinkänslighet.

4. Brytpunkter avser bara meningit.

5. Ej artrelaterade brytpunkter har fastställts genom PK/PD data och är oberoende av MIC-fördelningen för specifika arter. De skall endast användas för organismer som saknar specifika brytpunkter. Icke-speciesrelaterade brytpunkter baseras på följande doseringar: EUCAST-brytpunkter gäller för meropenem 1 g 3 gånger dagligen administrerat intravenöst över 30 minuter som lägsta dos. 2 g 3 gånger dagligen togs i beaktande för allvarliga infektioner och vid fastställandet av I/R brytpunkten.

6. Betalaktamkänsligheten för betahemolytiska streptokocker grupperna A, B, C och G är härledd från penicillinkänsligheten.

-- = Känslighetsbestämning inte rekommenderad eftersom arterna svarar dåligt på behandling med läkemedlet. Isolat kan rapporteras som R utan föregående bestämning.

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 tabellariska listning av patogener är sammanställd utifrån klinisk erfarenhet och terapeutiska riktlinjer.

### **Vanligtvis känsliga arter**

#### Grampositiva aerober

*Enterococcus faecalis* §

*Staphylococcus aureus* (meticillin-känsliga) ‡

*Staphylococcus* arter (meticillin-känsliga) 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

*Clostridium 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*

## **Organismer med nedärvd resistens**

### Gramnegativa aerober

*Stenotrophomonas maltophilia*

*Legionella* arter

## **Andra mikroorganismer**

*Chlamyphila pneumoniae*

*Chlamyphila 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 konsultera nationella och/eller internationella konsensusdokument beträffande behandling av glanders och melioidosis.

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

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, 1000 och 2000 mg doser infunderade under 30 minuter ger medelvärden på  $C_{max}$  på cirka 23, 49 respektive 115 µg/ml, motsvarande värden på AUC var 39,3 och 62,3 och 153 µg.h/ml. Efter infusion under 5 minuter uppmättes  $C_{max}$ -värden på 52 och 112 µg/ml efter 500 mg respektive 1000 mg doser. Vid upprepade doser var 8 timme till försökspersoner med normal njurfunktion sker ingen ackumulering av meropenem.

En studie på 12 patienter där meropenem 1000 mg 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 kroppsvätskor och vävnader: inklusive lunga, bronkialsekret, galla, cerebrospinalvätska, gynekologiska vävnader, hud, fascia, muskler och peritonealexudat.

### Biotransformation

Meropenem metaboliseras genom hydrolys av beta-laktamringen 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.

### Elimination

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 elimination 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 patienter

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.

## Barn

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, 1000 respektive 2000 mg 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 av meropenem hos nyfödda som kräver anti-infektiös 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 ålders-associerad 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 2000 mg/kg och däröver efter en singeldos-administrering 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 1000 mg/kg.

Den intravenösa  $LD_{50}$  dosen för meropenem hos gnagare är mer än 2000 mg/kg.

I studie med upprepad 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**

Vattenfritt natriumkarbonat (E500 (I))

### **6.2 Inkompatibiliteter**

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

### **6.3 Hållbarhet**

4 år.

Efter beredning:

#### **Administrering av intravenös bolusinjektion**

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

Kemisk och fysikalisk stabilitet för en beredd lösning har visats under 1 timme vid 25 ° C eller 2 ° C - 8 ° C.

Ur mikrobiologisk synvinkel ska, om inte metoden för öppning / rekonstitution / spädning utesluter risken för mikrobiologisk förorening, produkten användas omedelbart.

Om produkten inte används omedelbart så är lagringstid och användningsbetingelser användarens ansvar.

#### **Administrering av intravenös infusion**

En infusionslösning bereds genom att läkemedlet löses upp i antingen 0,9% natriumkloridlösning för infusion, eller 5% glukoslösning för infusion, till en slutlig koncentration av 1 till 20 mg / ml.

Kemisk och fysikalisk stabilitet för en beredd lösning med antingen 0,9% natriumklorid eller 5% dextros, har visats under 1 timme vid 25 ° C eller 2 ° C - 8 ° C.

Ur mikrobiologisk synvinkel ska, om inte metoden för öppning / rekonstitution / spädning utesluter risken för mikrobiologisk förorening, produkten användas omedelbart.

Om produkten inte används omedelbart så är lagringstid och användningsbetingelser användarens ansvar.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Beredd lösning får ej frysas.

För lagringsanvisning för beredd lösning, se avsnitt 6,3.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Meropenem Bradex 500 mg

20 ml glasflaska med propp (butylgummi) och förseglad med aluminiumkapsyl.

Meropenem Bradex 1 g

30 ml glasflaska med propp (butylgummi) och förseglad med aluminiumkapsyl.

Produktenrna tillhandahålls i kartonger innehållande 10 eller 50 injektionsflaskor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

### ***Injektion***

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

### ***Infusion***

För intravenös infusion kan meropenemflaskor direkt beredas med 0,9% natriumklorid eller 5% glukoslösning för infusion.

Varje injektionsflaska är avsedd endast för engångsanvändning.

Aseptiska standardtekniker ska användas för beredning och administrering av lösningen.

Lösningen ska skakas före användning.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

BRADEX S.A.

27 Asklipiou street

14568 Kryoneri

Grekland

Tel.: +30 2106221801, +30 2106220323,

Fax: +30 2106221802

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

500 mg: 55340

1g: 55341

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 2018-05-30

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

2018-05-30