

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Meropenem Kalceks 500 mg pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning
Meropenem Kalceks 1 g pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Meropenem Kalceks 500 mg

Varje injektionsflaska innehåller meropenemtrihydrat motsvarande 500 mg meropenem.

Meropenem Kalceks 1 g

Varje injektionsflaska innehåller meropenemtrihydrat motsvarande 1 g meropenem.

Hjälpämne med känd effekt

Meropenem Kalceks 500 mg: Varje injektionsflaska innehåller cirka 45 mg natrium (som natriumkarbonat).

Meropenem Kalceks 1 g: Varje injektionsflaska innehåller cirka 90 mg natrium (som natriumkarbonat).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

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

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Meropenem Kalceks är avsett för behandling av följande infektioner hos vuxna och barn över 3 månaders ålder (se avsnitt 4.4 och 5.1):

- Allvarlig pneumoni, inklusive sjukhusförvärd och ventilatorassocierad pneumoni
- Bronkopulmonära infektioner vid cystisk fibros
- Komplicerade urinvägsinfektioner
- Komplicerade intraabdominella infektioner
- Intra- och postpartuminfektioner
- Komplicerade infektioner i hud- och mjukdelar
- Akut bakteriell meningit

Meropenem Kalceks 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 läkemedel.

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 (såsom *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* eller *Acinetobacter* spp.) eller mycket allvarliga infektioner.

Ytterligare hänsyn bör tas vid dosering till patienter med nedsatt njurfunktion (se Tabell 2 nedan).

Vuxna och ungdomar

Tabell 1 Generella doseringsrekommendationer

Infektion	Dos som skall ges var 8:e timme
Allvarlig pneumoni, inklusive sjukhusförvärd och ventilatorassocierad pneumoni	500 mg eller 1 g
Bronkopulmonära infektioner vid cystisk fibros	2 g
Komplicerade urinvägsinfektioner	500 mg eller 1 g
Komplicerade intraabdominella infektioner	500 mg eller 1 g
Intra- och postpartuminfektioner	500 mg eller 1 g
Komplicerade infektioner i hud- och mjukdelar	500 mg eller 1 g
Akut bakteriell meningit	2 g
Behandling av febrila neutropena patienter	1 g

Meropenem ges vanligen som intravenös infusion under cirka 15 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 begränsade säkerhetsdata tillgängliga 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 tillämpning av dessa dosjusteringar för enhetsdoser på 2 g.

Tabell 2 Dosrekommendationer för patienter med nedsatt njurfunktion

Kreatininclearance (ml/min)	Dos (baserad på "enhetsdoser" på 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 patienter

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

Pediatrisk population

Barn under 3 månaders ålder

Effekt och tolerabilitet för meropenem hos barn under 3 månader har inte fastställts och optimal dosregim är inte identifierad. 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 tabell 3 nedan:

Tabell 3 Dosrekommendationer för barn från 3 månader till 11 år och upp till 50 kg kroppsvikt

Infektion	Dos som skall ges var 8:e timme
Allvarlig pneumoni, inklusive sjukhusförvärvad och ventilatorassocierad pneumoni	10 eller 20 mg/kg
Bronkopulmonära infektioner vid cystisk fibros	40 mg/kg
Komplicerade urinvägsinfektioner	10 eller 20 mg/kg
Komplicerade intraabdominella infektioner	10 eller 20 mg/kg
Komplicerade infektioner i hud- och mjukdelar	10 eller 20 mg/kg
Akut bakteriell meningit	40 mg/kg
Behandling av febrila neutropena patienter	20 mg/kg

Barn med kroppsvikt över 50 kg

Vuxendos ska ges.

Erfarenhet saknas vad gäller 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 intravenös bolus under cirka 5 minuter. Det finns begränsade säkerhetsdata tillgängliga för att stödja administrering av doser på 40 mg/kg till barn som intravenös bolusinjektion.

Anvisningar om beredning och 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 antibakteriella substanser 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 karbapenemresistenta bakterier.

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

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.

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 *Clostridioides 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).

Hjälpämnen

Meropenem Kalceks 500 mg: Detta läkemedel innehåller cirka 45 mg natrium per injektionsflaska, motsvarande 2,25 % av WHO:s högsta rekommenderade dagliga intag (2 g natrium för vuxna).
Meropenem Kalceks 1 g: Detta läkemedel innehåller cirka 90 mg natrium per injektionsflaska, motsvarande 4,5 % av WHO:s högsta rekommenderade dagliga 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. 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.

Sänkningar av blodnivåer av valproinsyra 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 och karbapenemer inte hanterbar och ska därför undvikas (se avsnitt 4.4).

Orala antikoagulantia

Samtidig administrering av antibiotika och warfarin kan förhöja antikoagulationseffekten. Många fall av ökad antikoagulationseffekt av oralt administrerade antikoagulantia, inklusive warfarin, har rapporterats hos patienter som samtidigt har fått antibakteriell behandling. Risken kan variera beroende på bakomliggande infektion, patientens ålder och allmäntillstånd, så bidraget från ett 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 genomförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från användning av meropenem i gravida kvinnor. Djurstudier tyder inte på 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 meropenem utsöndras i bröstmjölks hos människa. Meropenem ska inte användas under amning, såvida inte den potentiella nyttan för modern rättfärdigar den potentiella risken för barnet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

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 meropenemrelaterade biverkningarna. De vanligaste rapporterade meropenemrelaterade laborativa avvikelserna var trombocytos (1,6 %) och förhöjda leverenzymmer (1,5–4,3 %).

Tabell över biverkningar

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

Tabell 4 Biverkningar

Organsystemklass	Frekvens	Biverkning
Infektioner och infestationer	Mindre vanliga	Oral och vaginal kandidos
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	Kramp (se avsnitt 4.4)
Magtarmkanalen	Vanliga	Diarré, kräkningar, illamående, buksmärtor
	Mindre vanliga	Antibiotikarelaterad kolit (se avsnitt 4.4)
Lever och gallvägar	Vanliga	Förhöjda transaminaser, förhöjt alkaliskt fosfatas, förhöjt laktatdehydrogenas i blodet
	Mindre vanliga	Förhöjt bilirubin i blodet Läkemedelsinducerad leverskada ¹
Hud och subkutan vävnad	Vanliga	Hudutslag, klåda
	Mindre vanliga	Urtikaria, toxisk epidermal nekrolys, Stevens-Johnsons syndrom, erytema multiforme (se avsnitt 4.4)
	Ingen känd frekvens	Läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS-syndrom), akut generaliserad exantematös pustulos (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 är godkänt för försäljning för barn över 3 månaders ålder. Det finns inga bevis för en ökad risk för biverkningar hos barn baserat på begränsade tillgängliga data. Alla inkomna rapporter överensstämde med händelser som observerats i den vuxna befolkningen.

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
Webbplats: 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 efter godkännande för försäljning visar att biverkningar som kan uppkomma till följd av överdosering överensstämmer med biverkningsprofilen som beskrivs i avsnitt 4.8. Biverkningarna är i allmänhet milda och försvinner vid utsättning eller dosreduktion. Symtomatisk behandling ska övervägas.

Hos patienter med normal njurfunktion elimineras meropenem snabbt via njurarna (se avsnitt 5.2). Meropenem och dess metabolit 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 (PK/PD) förhållande

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

Resistensmekanism

Bakteriell resistens mot meropenem kan orsakas av:

- (1) minskad permeabilitet av det yttre membranet hos gramnegativa bakterier (på grund av minskad produktion av kanaler);
- (2) minskad affinitet till PBP:er;
- (3) ökat uttryck av effluxpumpkomponenter;
- (4) produktion av betalaktamaser som kan hydrolysera karbapenemer.

Lokala kluster av infektioner orsakade av karapenemresistenta organismer har rapporterats inom den Europeiska unionen.

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

Brytpunkter

Kliniska brytpunkter för MIC-bestämning enligt European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) presenteras i Tabell 5.

Tabell 5 Kliniska MIC-brytpunkter för meropenem enligt EUCAST (2022-01-01, v 12.0)

Organism	Känsliga (S) (mg/l)	Resistenta (R) (mg/l)
<i>Enterobacterales</i> (andra än meningit)	≤ 2	> 8
<i>Enterobacterales</i> (meningit)	≤ 2	> 2
<i>Pseudomonas</i> spp., <i>P. aeruginosa</i> (andra än meningit)	≤ 2	> 8
<i>P. aeruginosa</i> (meningit)	≤ 2	> 2

<i>Acinetobacter</i> spp. (andra än meningit)	≤ 2	> 8
<i>Acinetobacter</i> spp. (meningit)	≤ 2	> 2
<i>Staphylococcus</i> spp.	obs ¹	obs ¹
<i>Enterococcus</i> spp.	--	--
<i>Streptococcus</i> grupperna A, B, C, G	obs ²	obs ²
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (andra än meningit)	≤ 2	> 2
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (meningit)	≤ 0,25	> 0,25
<i>Streptococci</i> i <i>viridans</i> -gruppen	≤ 2	> 2
<i>Haemophilus influenzae</i> (andra än meningit)	≤ 2	> 2
<i>Haemophilus influenzae</i> (meningit)	≤ 0,25	> 0,25
<i>Moraxella catarrhalis</i> ³	≤ 2	> 2
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	otillräcklig evidens	otillräcklig evidens
<i>Neisseria meningitidis</i> ^{3,4}	≤ 0,25	> 0,25
<i>Bacteroides</i> spp. ⁵	≤ 1	> 1
<i>Prevotella</i> spp.	≤ 0,25	> 0,25
<i>Fusobacterium necrophorum</i>	≤ 0,03	> 0,03
<i>Clostridium perfringens</i>	≤ 0,125	> 0,125
<i>Cutibacterium acnes</i>	≤ 0,125	> 0,125
<i>Listeria monocytogenes</i>	≤ 0,25	> 0,25
<i>Aerococcus sanguinicola</i> och <i>urinae</i>	≤ 0,25	> 0,25
<i>Kingella kingae</i>	≤ 0,03	> 0,03
<i>Achromobacter xylosoxidans</i>	≤ 1	> 4
<i>Vibrio</i> spp.	≤ 0,5	> 0,5
<i>Bacillus</i> spp. (utom <i>B. anthracis</i>)	≤ 0,25	> 0,25
<i>Burkholderia pseudomallei</i>	≤ 2	> 2
Ej artrelaterade brytpunkter	≤ 2	> 8

¹ Stafylokockers känslighet för meropenemer härleds från cefoxitinkänsligheten.

² Känsligheten hos streptokockgrupperna A, B, C och G för karbapenemer härleds från bensylpenicillinkänsligheten.

³ Resistenta isolat är mycket sällsynta eller ännu inte rapporterade. Identifieringen och resultatet av ett antimikrobiellt känslighetstest på ett sådant isolat måste bekräftas och isolatet måste skickas till ett referenslaboratorium.

⁴ Brytpunkter för allvarliga systemiska infektioner (meningit med eller utan septikemi) med *N. meningitidis* har endast fastställts för meropenem.

⁵ Vissa isolat med en MIC på 1 mg/l kan hysa *cfiA*-genen.

-- = Känslighetstestning rekommenderas inte, eftersom arten är ett dåligt mål för behandling med läkemedlet. Isolat kan rapporteras som R utan föregående testning.

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 listade patogener är sammanställd utifrån klinisk erfarenhet och terapeutiska riktlinjer.

Vanligtvis känsliga arter

Grampositiva aerober
Enterococcus faecalis^s

Staphylococcus aureus (meticillinkänsliga)[£]
Staphylococcus-arter (meticillinkänsliga) inklusive *Staphylococcus epidermidis*
Streptococcus agalactiae (Grupp B)
Streptococcus milleri-gruppen (*S. anginosus*, *S. constellatus* och *S. intermedius*)
Streptococcus pneumoniae
Streptococcus pyogenes (Grupp A)

Gramnegativa aerober

Citrobacter freundii
Citrobacter koseri
Enterobacter aerogenes
Enterobacter cloacae
Escherichia coli
Haemophilus influenzae
Klebsiella oxytoca
Klebsiella pneumoniae
Morganella morganii
Neisseria meningitidis
Proteus mirabilis
Proteus vulgaris
Serratia marcescens

Grampositiva anaerober

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

Naturligt resistenta organismer

Gramnegativa aerober

Stenotrophomonas maltophilia
Legionella-arter

Andra mikroorganismer

Chlamydophila pneumoniae
Chlamydophila psittaci
Coxiella burnetii
Mycoplasma pneumonia

^{\$} Arter som visar naturlig intermediär känslighet

[£] Alla meticillinresistenta *stafylokocker* är resistenta mot meropenem

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

Rots och melioidos: Användning av meropenem hos människa baseras på data om känslighet *in vitro* för *B. mallei* och *B. pseudomallei* samt begränsade humandata. Behandlande läkare bör beakta nationella och/eller internationella konsensusdokument angående behandling av rots och melioidos.

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 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 och 1000 mg-doser. Vid upprepade doser var 8:e timme till försökspersoner med normal njurfunktion sker ingen ackumulering av meropenem

En studie av 12 patienter, där 1000 mg meropenem administrerades var 8:e timme postoperativt efter intraabdominella infektioner, visade $C_{\max}$ och halveringstid som var jämförbara med friska försökspersoner, men hade 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.

Metabolism

Meropenem metaboliseras genom hydrolys av betalaktamringen och bildar en mikrobiologiskt inaktiv metabolit. In vitro uppvisar meropenem 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. Cirka 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. Uppmätt renal 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 kraftigt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2). Meropenem elimineras med hemodialys med clearance genom hemodialys cirka 4 gånger snabbare 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 beror av vikt samt clearance på kreatininclearance och ålder.

Pediatriisk 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, 1000 och 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). De genomsnittliga clearancevärdena för meropenem var 5,8 ml/min/kg (6-12 år), 6,2 ml/min/kg (2-5 år), 5,3 ml/min/kg (6-23 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 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 populations-PK-modell visade att med en doseringsregim på 20 mg/kg var 8:e 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 2000 mg/kg och däröver, efter administrering av en enkeldos eller fler hos apor vid 500 mg/kg i en 7-dagarsstudie.

Meropenem tolereras generellt väl av centrala nervsystemet. Effekter sågs i akuttoxicitetsstudier hos gnagare vid doser överstigande 1000 mg/kg. Den i.v. LD_{50} -dosen meropenem hos gnagare är över 2000 mg/kg.

I toxikologiska studier 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 hos 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

Natriumkarbonat

6.2 Inkompatibiliteter

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

6.3 Hållbarhet

4 år

Intravenös bolusinjektion

Rekonstituerade lösningen för intravenös injektion ska användas omedelbart. Tiden mellan start av beredning till avslutning av intravenös injektion bör inte överstiga en timme.

Intravenös infusion

Den rekonstituerade lösningen ska spädas omedelbart efter beredning. Tiden mellan start av beredning till avslutning av intravenös infusion bör inte överstiga en timme.

Beredd lösning får ej frysas.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

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

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Injektionsflaska av ofärgat glas med gummipropp av brombutyl förseglad med aluminium och lila (500 mg)/grå (1 g) snäpplock av plast. Injektionsflaskorna är förpackade i en ytterkartong.

Förpackningsstorlekar: 1 eller 10 injektionsflaskor

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Varje injektionsflaska är endast för engångsbruk.

Aseptiska standardtekniker ska användas vid beredning och administrering av lösningen.

Intravenös bolusinjektion

Meropenem som ska användas för intravenösa bolusinjektioner ska rekonstitueras med sterilt vatten för injektionsvätskor till en slutkoncentration av 50 mg/ml.

Rekonstiteringstiden är mindre än 2 minuter.

Intravenös infusion

För intravenös infusion kan injektionsflaskor med meropenem rekonstitueras direkt med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) lösning för infusion eller glukos 50 mg/ml (5 %) lösning för infusion och spädas med samma spädningsmedel till en slutkoncentration på 1 till 20 mg/ml.

Efter rekonstituering

Efter rekonstituering är produkten en genomskinlig, färglös till gul lösning.

Efter rekonstituering är lösningens pH 7,3 till 8,3

Lösningen ska skakas före användning. Lösningarna ska inspekteras visuellt med avseende på partiklar och missfärgning innan de administreras. Endast lösning som är genomskinlig, färglös till gul samt fri från partiklar ska användas.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

AS KALCEKS
Krustpils iela 71E, Rīga, LV-1057, Lettland
Tfn: +371 67083320
E-post: kalceks@kalceks.lv

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Meropenem Kalceks 500 mg: 62279
Meropenem Kalceks 1 g: 62280

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2023-02-21

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-08-08