

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

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

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Meropenem Steriscience 500 mg pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning
Varje injektionsflaska innehåller meropenemtrihydrat motsvarande 500 mg meropenem.
Hjälpämne med känd effekt: Varje injektionsflaska innehåller 45 mg natrium (i form av natriumkarbonat).

Meropenem Steriscience 1 g pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning
Varje injektionsflaska innehåller meropenemtrihydrat motsvarande 1 g meropenem.
Hjälpämne med känd effekt: Varje injektionsflaska innehåller 90 mg natrium (i form av natriumkarbonat).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning.
Ett vitt till blekgult pulver som är fritt från synliga klumpar

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1. Terapeutiska indikationer

Meropenem Steriscience 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

Behandling av patienter med bakteremi som uppstår i samband med eller misstänks ha ett samband med någon av de ovanstående infektionerna.

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

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 som administreras 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 även nedan).

Vuxna och ungdomar

Infektion	Dos som ska ges var 8:e timme
Allvarlig pneumoni inklusive sjukhusförvärd och ventilatorassocierad pneumoni	500 mg eller 1 g
Bronkopulmonära infektioner vid cystisk fibros	<u>2 g</u>
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	<u>2 g</u>
Behandling av febrila neutropena patienter	<u>1 g</u>

Meropenem Steriscience 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 begränsat med 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 begränsade data för att stödja administrering av dessa dosjusteringar för en enhetsdos 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

Effekten och tolerabilitet hos barn under 3 månaders ålder har inte fastställts och optimal doseringsregim har inte identifierats. 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 månaders till 11 års ålder och upp till 50 kg kroppsvikt.

Rekommenderad doseringsregim framgår av följande tabell:

Infektion	Dos som ska ges var 8:e timme
Allvarlig 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

Meropenem Steriscience 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 säkerhetsdata för att stödja administrering av doser på 40 mg/kg till barn som intravenös bolusinjektion.

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

4.3. Kontraindikationer

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

Överkänslighet mot andra 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 Steriscience 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 mot penemer hos *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* och *Acinetobacter spp*. 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, och kan variera i svårighetsgrad från lindrig 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). Utsättande av behandlingen med 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 (DILI)

Leverfunktionen bör övervakas noggrant under behandling med meropenem på grund av risken för DILI (se avsnitt 4.8). Om allvarlig DILI uppstår ska utsättning av behandlingen övervägas baserat på vad som är kliniskt lämpligt. Meropenem ska endast återinsättas om det bedöms vara nödvändigt för behandlingen. Användning hos patienter med leversjukdom: för patienter med underliggande leversjukdom ska leverfunktionen monitoreras under behandlingen med meropenem. Ingen dosjustering är nödvändig (se avsnitt 4.2).

Serokonversion vid direkt antiglobulintest (Coombs test)

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

Samtidig behandling med valproinsyra/natriumvalproat/valpromid

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

Meropenem Steriscience innehåller natrium.

Meropenem Steriscience 500 mg: Detta läkemedel innehåller 45 mg natrium per 500 mg injektionsflaska, motsvarande 2,25 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 g natrium för vuxna).

Meropenem Steriscience 1 g: Detta läkemedel innehåller 90 mg natrium per 1 g injektionsflaska, motsvarande 4,5 % 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. 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 blodnivåerna 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 anses samtidig behandling med valproinsyra/natriumvalproat/valpromid med karbapenemer inte vara

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 användningen 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 av meropenem utsöndras i bröstmjölken. Meropenem ska inte användas under amning såvida inte den potentiella nyttan för modern rättfärdigar den potentiella risken för barnet.

Fertilitet

Det finns inga data om effekten av användningen av meropenem på mänsklig fertilitet. Inga negativa effekter på fertiliteten har observerats hos djur (se avsnitt 5.3).

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, paraesthesier 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 avvikelserna var trombocytos (1,6%) och ökade leverenzym (1,5-4,3%).

Lista över biverkningar i tabellform

I tabellen nedan listas alla biverkningar enligt organklass och frekvens: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), 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.

Tabell 1

Organklass	Frekvens	Biverkning
Infektioner och infestationer	Mindre vanliga	svampöverväxt i munhåla och underliv
Blodet och lymfsystemet	Vanliga	trombocytemi
	Mindre vanliga	eosinofili, trombocytopeni, leukopeni, neutropeni, agranulocytos, hemolytisk anemi

Immunsystemet	Mindre vanliga	angioödem , anafylaxi (se avsnitt 4.3 och 4.4)
Psykiska störningar	Sällsynta	delirium
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	huvudvärk
	Mindre vanliga	parestesier
	Sällsynta	kramper (se avsnitt 4.4)
Magtarmkanalen	Vanliga	diarré, kräkningar, illamående, buksmärta
	Mindre vanliga	antibiotika-relaterad kolit (se avsnitt 4.4)
Lever och gallvägar	Vanliga	förhöjda serumtransaminaser, förhöjda alkaliska fosfataser i blodet, förhöjt laktatdehydrogenas i blodet
	Mindre vanliga	förhöjt bilirubin i blodet, Läkemedelsinducerad leverskada*
Hud och subkutan vävnad	Vanliga	hudutslag, klåda
	Mindre vanliga	toxisk epidermal nekrolys, Stevens Johnsons syndrom, erytema multiforme (se avsnitt 4.4), urtikaria
	Ingen känd frekvens	läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom, akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP) (se avsnitt 4.4)
Njurar och urinvägar	Mindre vanliga	förhöjt kreatinin i blodet, förhöjt urea i blodet
Metabolism och nutrition	Mindre vanliga	Hypokalemi
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanliga	inflammation, smärta
	Mindre vanliga	tromboflebit smärta vid injektionsstället

* DILI inkluderar hepatit och leversvikt.

Pediatrisk population

Meropenem Steriscience är godkänt för försäljning för barn över 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

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9. Överdoser

Relativ överdosering kan vara möjlig hos patienter med nedsatt njurfunktion om dosen inte justeras enligt beskrivningen i avsnitt 4.2. Den begränsade erfarenhet som erhållits sedan godkännandet för försäljning visar att biverkningar som kan uppkomma till följd av överdosering överensstämmer med biverkningsprofilen som beskrivs i avsnitt 4.8. Dessa biverkningar är i allmänhet av lindrig 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

Meropenem Sterisciences baktericida effekt utövas genom hämning av bakteriens cellväggsynt hos grampositiva och gramnegativa bakterier via bindning till penicillinbindande proteiner (PBP).

Farmakokinetiskt/farmakodynamiskt (PK/PD) samband

I likhet med andra beta-laktamantibiotiska substanser har den tid som koncentrationerna av Meropenem Steriscience 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 fastställts kliniskt.

Resistensmekanism

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

Lokaliserade kluster av infektioner på grund av karbapenem-resistenta 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 eller flera effluxpump(ar).

Brytpunkter

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

EUCAST kliniska brytpunkter för MIC-bestämning för meropenem (2022-01-01, v 12.0)

Organism	Känsliga (S) (mg/l)	Resistenta (R) (mg/l)
<i>Enterobacterales</i> (inte meningitis)	≤ 2	> 8
<i>Enterobacterales</i> (meningitis)	≤ 2	> 2
<i>Pseudomonas</i> spp. (inte meningitis), <i>P. aeruginosa</i>	≤ 2	$>$
<i>Pseudomonas</i> spp. (meningitis), <i>P. aeruginosa</i>	≤ 2	> 2
<i>Acinetobacter</i> spp. (inte meningitis)	≤ 2	> 8
<i>Acinetobacter</i> spp. (meningitis)	≤ 2	> 2
<i>Staphylococcus</i> spp.	footnot 1	footnot 1

<i>Streptococcus groups A, B, C, G</i>	footnot 2	footnot 2
<i>Streptococcus pneumoniae (inte meningitis)</i>	≤ 2	> 2
<i>Viridans-gruppen streptococci</i>	≤ 2	> 2
<i>Streptococcus pneumoniae (meningitis)</i>	≤ 0,25	> 0,25
<i>Haemophilus influenzae (inte meningitis)</i>	≤ 2	> 2
<i>Haemophilus influenzae (meningitis)</i>	≤ 0,25	> 0,25
<i>Moraxella. catarrhalis</i> ³	≤ 2	> 2
<i>Staphylococcus spp.</i>	footnot 3	footnot 3
<i>Neisseria meningitidis</i> ^{3,4}	≤ 0,25	> 0,25
<i>Bacteroides spp.</i> ⁵	≤ 1	> 1
<i>Prevotella spp.</i>	≤ 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 och urinae</i>	≤ 0,25	> 0,25
<i>Kingella kingae</i>	≤ 0,03	> 0,03
<i>Achromobacter xylosoxidans</i>	≤ 1	> 4
<i>Vibrio spp.</i>	≤ 0,5	> 0,5
<i>Bacillus spp. (utom B. anthracis)</i>	≤ 0,25	> 0,25
<i>Burkholderia pseudomallei</i>	≤ 2	> 2
<i>Bacillus spp. (utom B. anthracis)</i>	≤ 0,25	> 0,25
<i>Burkholderia pseudomallei</i>	≤ 2	> 2
Icke artrelaterade brytpunkter ⁶	≤ 2	> 8

¹ Stafylokockers känslighet för karbapenemer är uppskattade med hänsyn till cefoxitinkänslighet.

² Cefalosporinkänsligheten i streptokockgrupp A, B, C och G är härledd från benzympenicillinkänsligheten.

³ Resistenta isolate är mycket sällsynta eller ännu inte rapporterade. Identiering och resultaten av antimikrobiell känslighetsbestämning hos eventuella sådana isolat måste bekräftas och isolatet skickas till ett referenslaboratorium.

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

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

⁶ Dessa brytpunkter används endast när det inte finns några arts specifika brytpunkter eller andra rekommendationer (streck eller fotnot) i de arts specifika tabellerna. Om MIC-värdet är större än brytpunkten för PK-PD-resistens avråds från användningen av detta medel. Om MIC-värdet är mindre än eller lika med brytpunkten för PK-PD-känslighet föreslås att läkemedlet kan användas

med försiktighet. MIC-värdet kan också rapporteras, även om detta inte är av väsentlig betydelse. Inkludera en fotnot att vägledningen är baserad på enbart PK-PD-brytpunkterna och inkludera den dos på vilken PK-PD-brytpunkten är baserad.

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^{\$}

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 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 ^{\$†}

Gramnegativa aerobes

Acinetobacter arter

Burkholderia cepacia

Pseudomonas aeruginosa

Organismer med nedärvd resistens

Gramnegativa aerobier

Stenotrophomonas maltophilia

Legionella arter

Andra mikroorganismer

Chlamydomydia pneumoniae

Chlamydomydia psittaci

Coxiella burnetii

Mycoplasma pneumoniae

\$ Arter som visar naturlig intermediär känslighet

£ Alla meticillinresistenta stafylokocker är resistenta mot meropenem

† $\geq 50\%$ 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

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 g och 2 g infunderade under 30 minuter ger medelvärden för $C_{\max}$ på cirka 23, 49 respektive 115 $\mu\text{g/ml}$, motsvarande AUC-värden på var 39,3, 62,3 och 153 $\mu\text{g h/ml}$. Efter infusion under 5 minuter uppmättes $C_{\max}$ -värden på 52 och 112 $\mu\text{g/ml}$ efter 500 mg respektive 1 g doser. Vid upprepade doser var 8:e timme till försökspersoner med normal njurfunktion skedde ingen ackumulering av meropenem.

En studie på 12 patienter där 1 g meropenem administrerades var 8:e 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.

Metabolism

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.

Eliminering

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

Njurinsufficiens

Nedsatt njurfunktion resulterar i högre plasma-AUC och längre halveringstid för meropenem. Det uppmättes AUC-ökningar på 2,4 gånger hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (CrCL 33-74

ml/min), 5 gånger vid svårt nedsatt njurfunktion (CrCL 4-23 ml/min) och 10 gånger hos hemodialyspatienter (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 under 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.

Pediatrik 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, 1 g respektive 2 g doser. Jämförelse visade konsekvent 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 clearancevärden 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 meningit 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 populationsmodell visade att med en dosering på 20 mg/kg var 8 timme uppnåddes 60 % $T > MIC$ för *P. aeruginosa* hos 95% av 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 av kreatininclearance och en mindre minskning av icke-renal 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 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 1 g/kg.

Den intravenösa LD₅₀-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

Natriumkarbonat.

6.2. Inkompatibiliteter

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

6.3. Hållbarhet

3 år

Efter beredning av lösning:

Administrering av intravenös bolusinjektion

Kemisk och fysikalisk stabilitet vid användning för en beredd lösning för bolusinjektion har visats under 3 timmar vid 25 °C eller 12 timmar vid förvaring i kylskåp (2-8 °C).

Ur mikrobiologisk synvinkel bör produkten användas omedelbart, såvida inte beredningsmetoden utesluter risk för mikrobiell kontamination.

Om produkten inte används omedelbart är förvaringstider och förhållanden vid användning användarens ansvar.

Administrering av intravenös infusion

Kemisk och fysikalisk stabilitet vid användning för en infusionslösning som beretts med hjälp av natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9%) har visats under 3 timmar vid 25 °C eller 6 timmar vid förvaring i kylskåp (2-8 °C).

Ur mikrobiologisk synvinkel bör produkten användas omedelbart, såvida inte beredningsmetoden utesluter risken för mikrobiell kontamination.

Om produkten inte används omedelbart, är förvaringstider och förhållanden vid användning användarens ansvar.

Beredd lösning av Meropenem Steriscience i glukoslösning 50 mg/ml (5%) ska användas omedelbart.

Beredd lösning ska inte frysas.

6.4. Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning finns i avsnitt 6.3.

6.5. Förpackningstyp och innehåll

Meropenem Steriscience 500 mg pulver till injektion-/infusionsvätska, lösning
Injektionsflaska av glas med propp av bromobutylgummi, med aluminiumförsegling och ett himmelsblått avsnäppbart plastlock.

Meropenem Steriscience 1 g pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning
Injektionsflaska av glas med propp av bromobutylgummi, med aluminiumförsegling och ett rött avsnäppbart plastlock.
Läkemedlet tillhandahålls i förpackningsstorlekar om 1 eller 10 injektionsflaskor. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6. Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Injektion

Meropenem Steriscience som ska användas för intravenös bolusinjektion ska beredas med sterilt vatten för injektionsvätskor. En lösning för bolusinjektion bereds genom att lösa upp läkemedelsprodukten Meropenem Steriscience i sterilt vatten för injektion till en slutlig koncentration på 50 mg/ml.

Infusion

För intravenös infusion kan Meropenem Steriscience injektionsflaskor beredas direkt med 0,9% natriumklorid eller 5% glukos (dextros) lösning för infusionsvätska. En lösning för infusion bereds genom att lösa upp läkemedelsprodukten Meropenem Steriscience i antingen natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) för infusion eller 50 mg/ml (5 %) glukos infusionsvätska, lösning till en slutlig koncentration på 1 till 20 mg/ml.

Varje injektionsflaska är avsedd endast för engångsanvändning.

Aseptiska standardtekniker ska användas för beredning och administrering av lösningen.

Lösningen ska skakas före användning.

Lösningen ska inspekteras visuellt för partiklar eller missfärgning före administrering. Endast klar, färglös till gul lösning som är fri från partiklar får användas.

Lösningen har ett pH-värde inom området 7,3 till 8,3.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
2300 København S
Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Meropenem Steriscience 500 mg: 61065
Meropenem Steriscience 1 g: 61066

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2022-06-15

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-03-30