

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

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

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

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

Varje injektionsflaska innehåller meropenemtrihydrat motsvarande 500 mg vattenfritt meropenem.

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

Varje injektionsflaska innehåller meropenemtrihydrat motsvarande 1g vattenfritt meropenem.

Hjälpämne(n) med känd effekt:

Varje 500 mg injektionsflaska innehåller 104 mg natriumkarbonat som motsvarar cirka 2 mekv av natrium (cirka 45,1 mg).

Varje 1 g injektionsflaska innehåller 208 mg natriumkarbonat som motsvarar cirka 4 mekv av natrium (cirka 90,2 mg).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver till injektionsvätska-/infusionsvätska, lösning

Vitt till ljus gult kristallint pulver.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Meropenem Thrive 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
- Komlicerade urinvägsinfektioner
- Komlicerade intra-abdominella infektioner
- Intra- och post-partuminfektioner
- Komlicerade infektioner i hud och mjukdelar
- Akut bakteriell meningit

Meropenem Thrive 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 administreringssätt

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 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	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.

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.

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.

Pediatrisk 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:

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 Thrive 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.

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). Om tecken och symtom som tyder på dessa reaktioner uppkommer ska meropenem sättas ut omedelbart och en 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). Utsättande 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).

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 Thrive Pulver för lösning för injektion/infusion innehåller natrium.

Meropenem Thrive 500 mg: Detta läkemedel innehåller 45,1 mg natrium per 500 mg, det motsvarar 2,25 % av det av WHO rekommenderade maximala dagliga intaget, 2 g natrium för en vuxen

Meropenem Thrive 1 g: Detta läkemedel innehåller 90,2 mg natrium per 1 g, det motsvarar 4,50 % av det av WHO rekommenderade maximala dagliga intaget, 2 g natrium för en vuxen

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 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. Risker 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.

Pediatrik 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 bröstmjölk. 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 (≥ 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.

Tabell 1		
Organklass	Frekvens	Biverkan
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	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 (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 serumkreatinin, förhöjt serumurea
Allmänna symtom och/eller Vanliga inflammation, smärta	Vanliga	inflammation, smärta
symtom vid administreringsstället	Mindre vanliga	tromboflebit, smärta vid injektionsstället

Pediatrisk population

Meropenem 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

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 karbapenem-resistenta organismer har rapporterats inom Europeiska Unionen.

Det finns ingen målbaserad korsresistens mellan meropenem och substanser från kinolon-, aminoglykosid-, makrolid- eller tetracyklinklasserna. 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 (2020-01-01, v 10.0)

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
Streptococcus grupp A, B, C och G	footnot 5	footnot 5
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹	≤ 2	> 2
Viridansgrupp streptokocker ²	≤ 2	> 2
<i>Staphylococcus</i> spp.	footnot 3	footnot 3
<i>Haemophilus influenzae</i> ¹ och <i>Moraxella catarrhalis</i> ²	≤ 2	> 2
<i>Neisseria meningitidis</i> ^{2,4}	≤ 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	≤ 2	> 8
<i>Kingella kingae</i>	≤ 0.03	> 0.03

<i>Enterococcus</i> spp.	--	--
<i>Aerococcus sanguincola</i> och <i>urinae</i>	≤ 0.25	> 0.25
<i>Burkholderia pseudomallei</i>	≤ 2	> 2

¹ Meropenems brytpunkter för *Streptococcus pneumoniae* och *Haemophilus influenzae* i meningit är $\leq 0,25$ mg/l (mottaglig) och $> 0,25$ mg/l (resistent).

² Ej mottagliga isolater är sällsynta eller har hittills inte rapporterats. Identifieringen och den antimikrobiella mottaglighetens testresultat på någon sådan isolat måste bekräftas och isolatet skickas till ett referenslaboratorie.

³ Mottaglighet av staphylococci till karbapenemer är knuten till cefoxitin-mottaglighet.

⁴ Brytpunkter relaterar endast till meningit.

⁵ Mottagligheten av streptococcus grupperna A, B, C och G till karbapenemer är knutna till benzympenicillinmottaglighet.

Prevalensen av förvärvad resistans kan variera geografiskt och med tiden för valda arter och lokal information om resistans är önskvärd, särskilt vid behandling av allvarliga infektioner. Vid behov ska ett expertutlåtande erhållas när lokal resistansprevalens är sådan att medlets nytta vid åtminstone några infektionstyper kan ifrågasättas.

Följande tabell med 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 anaerobier

Clostridium perfringens

Peptoniphilus asaccharolyticus

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

Gramnegativa anaerobier

Bacteroides caccae

Bacteroides fragilis grupper

Prevotella bivia

Prevotella disiens

Arter för vilka förvärvat resistens kan vara ett problem

Grampositiva aerobier

Enterococcus faecium^{\$†}

Gramnegativa aerobier

Acinetobacter arter

Burkholderia cepacia

Pseudomonas aeruginosa

Organismer med nedärvd resistens

Gramnegativa aerobier

Stenotrophomonas maltophilia

Legionella arter

Andra mikroorganismer

Chlamydophila pneumoniae

Chlamydophila 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 LD₅₀ 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

6.2 Inkompatibiliteter

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

6.3 Hållbarhet

2 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 vid användning för en beredd lösning för bolusinjektion har visats under 3 timmar i upp till 25°C eller 12 timmar vid kall förvaring (2-8°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 fysisk stabilitet för en förberedd infusion med 0,9 % natriumkloridlösning har visats för 3 timmar vid upp till 25°C eller 24 timmar i nedkylt tillstånd (2-8°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.

Rekonstituerad lösning av produkten i 5 % dextroslösning ska användas omedelbart.

Den konstituerade lösningen ska inte frysas.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Denna läkemedelsprodukt kräver inga speciella förvaringsförhållanden. Frys inte den rekonstituerade lösningen.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

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

Vitt till lätt gult pulver i en 10 ml typ II glasflaska med propp (grå butylgummiproppar)

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

Vitt till lätt gult pulver i en 20 ml typ II glasflaska med propp (grå butylgummiproppar)

Läkemedlet tillhandahålls i förpackningar om 10 flaskor.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Injektion

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

Infusion

För intravenös infusion kan Meropenem Thrive-flaskor 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.

Alla rester av antibiotikalösningar samt allt material som använts för administreringen, ska kasseras i enlighet med lokala krav.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Thrive Pharma Ltd

12 Nikolay Haytov Str., Floor 5, Office 19

1113 Sofia, Bulgarien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Meropenem Thrive 500 mg: 62578

Meropenem Thrive 1 g: 62579

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2022-08-05

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2022-08-05