

## Meropenem<sup>®</sup>

MR EF

### Pfizer

Pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning 500 mg  
(Vitt till ljusgult pulver)

Antibiotikum av karbapenemtyp

### Aktiv substans:

Meropenem (vattenfri)

### ATC-kod:

J01DH02

Läkemedel från Pfizer omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

Texten nedan gäller för:

**Meropenem<sup>®</sup>** pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning 500 mg och 1 g

**FASS-text:** *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

*Texten är baserad på produktresumé: 2024-05-08.*

## Indikationer

Meropenem är indicerat för behandling av följande infektioner hos vuxna och barn i åldern 3 månader och äldre (se avsnitt Varningar och försiktighet och Farmakodynamik):

- 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

Meronem 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.

## **Kontraindikationer**

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

Överkänslighet mot andra substanser av karbapenemtyp.  
Svår överkänslighet (t ex anafylaktisk reaktion eller svår hudreaktion) mot andra betalaktamantibiotika (t ex penicilliner eller cefalosporiner)

## **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 sjukhusförvärvad 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 Blandbarhet och Hållbarhet, förvaring och hantering).

Alternativt kan doser på upp till 1 g ges som intravenös bolusinjektion under cirka 5 minuter. Det finns begränsad erfarenhet beträffande tolerabilitet för att stödja administrering av 2 g doser 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 administreringen av dessa dosjusteringar för enhetsdoser på 2 g.

---

<b>Kreatininclearance (ml/min)</b>	<b>Dos (baserad på "enhetsdoser" mellan 500 mg eller 1 g eller 2 g, se tabell ovan)</b>	<b>Frekvens</b>
26-50	en enhetsdos	var 12:e timme
10-25	halv enhetsdos	var 12:e timme
<10	halv enhetsdos	var 24:e timme

---

Meropenem elimineras vid hemodialys och hemofiltrering. Nödvändig dosering bör ges efter avslutad hemodialysbehandling.

Det finns inga etablerade dosrekommendationer till patienter som får peritonealdialys.

### Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering är nödvändig hos patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt Varningar och försiktighet).

### Dosering hos äldre patienter

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

### Pediatrik population

#### *Barn under 3 månaders ålder*

Effekten och tolerabilitet hos barn under 3 månader har inte fastställts och optimala doseringar är inte identifierade. Det finns emellertid begränsad farmakokinetisk information som tyder på att 20 mg/kg var 8:e timme kan vara en lämplig dosering (se avsnitt Farmakokinetik).

*Barn från 3 månader till 11 år och upp till 50 kg kroppsvikt.*

Rekommenderad doseringsregim framgår av följande tabell:

<b>Infektion</b>	<b>Dos som ska ges var 8:e timme</b>
Allvarlig pneumoni inklusive sjukhusförvärvad och ventilatorassocierad pneumoni	10 eller 20 mg/kg
Bronkopulmonära infektioner vid cystisk fibros	40 mg/kg
Komplicerade urinvägsinfektioner	10 eller 20 mg/kg
Komplicerade intraabdominella infektioner	10 eller 20 mg/kg
Komplicerade infektioner i hud och mjukdelar	10 eller 20 mg/kg
Akut bakteriell meningit	40 mg/kg

---

**Infektion****Dos som ska ges var 8:e timme**

---

Behandling av febrila neutropena  
patienter 20 mg/kg

---

*Barn med vikt över 50 kg*

Vuxendos ska ges.

Erfarenhet saknas hos barn med nedsatt njurfunktion.

### Administreringssätt

Meropenem ges vanligen som intravenös infusion under cirka 15 till 30 minuter (se avsnitt Blandbarhet, Hållbarhet, förvaring och hantering och Hållbarhet, förvaring och hantering). 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 av läkemedlet före administrering finns i avsnitt Hållbarhet, förvaring och hantering.

## **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 Kontraindikationer och Biverkningar).

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 Biverkningar). Vid eventuella tecken eller symtom som tyder på sådana reaktioner ska meropenem sättas ut omedelbart och alternativ behandling övervägas.

Vid användning av andra betalaktamantibiotika har det rapporterats om överkänslighetsreaktioner som utvecklades till Kounis syndrom (akut allergisk koronar arteriospasm som kan leda till hjärtinfarkt, se avsnitt Biverkningar).

### 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 Biverkningar). 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 Biverkningar).

### Monitorering av leverfunktion

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

Användning hos patienter med leversjukdom: för patienter med underliggande leversjukdom ska leverfunktionen monitoreras under behandlingen med meropenem. Ingen dosjustering är nödvändig (se avsnitt Dosering).

### 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 Interaktioner).

### Meropenem innehåller natrium.

Meropenem 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 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).

## **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 Varningar och försiktighet).

### *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.

### *Pediatrik population*

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

## **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 Prekliniska uppgifter).

Som en försiktighetsåtgärd bör man undvika användning av meropenem under graviditet.

## **Amning**

Det har rapporterats att små mängder av meropenem utsöndras i bröstmjolk. Meropenem ska inte användas under amning såvida

inte den potentiella nyttan för modern rättfärdigar den potentiella risken för barnet.

## Trafik

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.

## 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%).

### Biverkningstabell

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

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

## Tabell 1

Organklasser	Frekvens	Biverkning
	Mindre vanliga	

<b>Organklasser</b>	<b>Frekvens</b>	<b>Biverkning</b>
Infektioner och infestationer		svampöverväxt i munhåla och underliv
Blodet och lymfsystemet	Vanliga	trombocytemi
	Mindre vanliga	agranulocytos, hemolytisk anemi, trombocytopeni, neutropeni, leukopeni, eosinofili,
Immunsystemet	Mindre vanliga	anafylaxi (se avsnitt Kontraindikationer och Varningar och försiktighet), angioödem,
Psykiska störningar	Sällsynta	delirium
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	huvudvärk
	Mindre vanliga Sällsynta	parestesier kramper (se avsnitt Varningar och försiktighet)
Magtarmkanalen	Vanliga	diarré, buksmärta, kräkningar, illamående
	Mindre vanliga	antibiotika-relaterad kolit (se

Organklasser	Frekvens	Biverkning
Lever och gallvägar	Vanliga	avsnitt Varningar och försiktighet)
	Mindre vanliga	stegring av serumtransaminaser, alkaliska fosfataser i blodet, laktatdehydrogenas ökat bilirubin i blodet
Hud och subkutan vävnad	Vanliga	hudutslag, klåda
	Mindre vanliga	toxisk epidermal nekrolys, Stevens Johnsons syndrom, erytema multiforme (se avsnitt Varningar och försiktighet), urtikaria
	Ingen känd frekvens	läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom, akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP) (se avsnitt Varningar och försiktighet)

Organklasser	Frekvens	Biverkning
Njurar och urinvägar	Mindre vanliga	förhöjt serumkreatinin , förhöjt serumurea
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanliga	inflammation, smärta
	Mindre vanliga	tromboflebit smärta vid injektionsstället

### Beskrivning av utvalda biverkningar

#### *Kounis syndrom*

Akut koronart syndrom kopplat till en allergisk reaktion (Kounis syndrom) har rapporterats vid användning av andra betalaktamantibiotika (se avsnitt Varningar och försiktighet).

### Pediatrik population

Meronem 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 Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta

biverkningar till Läkemedelsverket, [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se).

Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

## Överdoser

Relativ överdosering kan vara möjlig hos patienter med nedsatt njurfunktion om dosen inte justeras som beskrivet i avsnitt Dosering. Den begränsade erfarenheten av Meropenem som erhållits sedan godkännandet för försäljning visar att biverkningar som kan uppkomma till följd av överdosering, överensstämmer med biverkningsprofilen beskriven i avsnitt Biverkningar. Dessa biverkningar är i allmänhet av mild karaktär och upphör vid utsättande eller dosreduktion. Symptomatisk behandling ska övervägas.

Hos patienter med normal njurfunktion elimineras meropenem snabbt via njurarna.

Meropenem och dess metabolit kan elimineras med hemodialys.

## Farmakodynamik

### 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) samband

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.

### Resistensmekanism

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 tetracyklklasserna. 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

Tolkningskriterierna för MIC (minsta hämmande koncentration) vid resistensbestämning har fastställts av europeiska kommittén för resistensbestämning (EUCAST) för meropenem och listas här: <https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-con>

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*<sup>\$</sup>

*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 anaerober

*Clostridium perfringens*

*Peptoniphilus asaccharolyticus*

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

### Gramnegativa anaerober

*Bacteroides caccae*

*Bacteroides fragilis* gruppen

*Prevotella bivia*

*Prevotella disiens*

### Arter för vilka förvärvad resistens kan vara ett problem

#### Grampositiva aerober

*Enterococcus faecium* \$ †

#### Gramnegativa aerober

*Acinetobacter* arter

*Burkholderia cepacia*

*Pseudomonas aeruginosa*

### Organismer med nedärvd resistens

#### Gramnegativa aerober

*Stenotrophomonas maltophilia*

*Legionella* arter

### Andra mikroorganismer

*Chlamydophila pneumoniae*

*Chlamydophila 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.

## Farmakokinetik

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  $\mu\text{g/ml}$ , motsvarande värden på AUC var 39,3 och 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 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.

### Metabolism

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

### Eliminering

Meropenem elimineras främst oförändrad via njurarna. Ca 70% (50-75%) av dosen utsöndras i oförändrad form inom 12 timmar. Ytterligare 28% återfinns som mikrobiologisk inaktiv metabolit. Fekal 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 Dosering).

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

### Leverinsufficiens

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

### Vuxna

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

### 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, 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 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 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 Dosering).

## **Prekliniska uppgifter**

Djurstudier tyder på att meropenem tolereras väl av njurarna. Histologiska fynd på renal tubulär skada sågs hos möss och hundar

först vid doser på 2000 mg/kg och däröver efter en singeldos-administrering och hos apor vid 500 mg/kg i en 7-dagars studie.

Meropenem tolereras generellt väl av centrala nervsystemet. Effekter sågs i akuttoxicitetsstudier hos gnagare vid doser överstigande 1000 mg/kg.

Den intravenösa LD<sub>50</sub> 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.

## **Innehåll**

### **Kvalitativ och kvantitativ sammansättning**

Meropenem 500 mg

Varje injektionsflaska innehåller meropenemtrihydrat motsvarande 500 mg vattenfritt meropenem.

Meropenem 1 g

Varje injektionsflaska innehåller meropenemtrihydrat motsvarande 1 g vattenfritt meropenem.

#### Hjälpämne(n) med känd effekt:

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

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

#### **Förteckning över hjälpämnen**

Meropenem 500 mg: vattenfritt natriumkarbonat

Meropenem 1 g: vattenfritt natriumkarbonat

#### **Blandbarhet**

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt Hållbarhet, förvaring och hantering.

#### **Miljöpåverkan**

##### *Meropenem (vattenfri)*

Miljörisk: Användning av meropenem (vattenfri) har bedömts medföra försumbar risk för miljöpåverkan.

Nedbrytning: Meropenem (vattenfri) är potentiellt persistent.

Bioackumulering: Meropenem (vattenfri) har låg potential att bioackumuleras.

#### **Detaljerad miljöinformation**

##### **Physical properties<sup>4</sup>**



Solubility: 14 000 000 µg/L

pKa: Carboxylic acid = 2.9 & pyrrolondinylamine = 7.4

Vapor pressure:  $6.85 \times 10^{-18}$  mmHg

Molecular weight: 383.46 Da

## Environmental Risk Classification

### Predicted Environmental Concentration (PEC)

PEC is calculated according to the following formula:

$$\text{PEC } (\mu\text{g/L}) = (A \cdot 10^9 \cdot (100 - R)) / (365 \cdot P \cdot V \cdot D \cdot 100) = 1.37 \cdot 10^{-6}$$

\*A(100-R)

$$\text{PEC} = 0.0382 \mu\text{g/L}$$

Where:

A =	278.67 kg (total sold amount API in Sweden year 2020, data from IQVIA) <sup>3</sup> .
R =	0 % removal rate (worst-case scenario)
P =	number of inhabitants in Sweden = $10 \cdot 10^6$
V (L/day) =	wastewater volume per capita and day = 200 (ECHA default) <sup>1</sup>
D =	factor for wastewater dilution by surface water flow = 10 (ECHA default) <sup>1</sup>

### Predicted No Effect Concentration (PNEC)

## Ecotoxicological studies

*Activated sludge microorganisms (guideline OECD 209)*<sup>5</sup>

EC<sub>10</sub> (NOEC) (respiration inhibition) = >100 000 µg/L

EC<sub>50</sub> (respiration inhibition) = >100 000 µg/L

*Blue-green alga (Anabaena flos-aquae) (guideline OECD 201)*<sup>6</sup>

NOEC 72 h (growth rate, chronic toxicity) = 15 µg/L

EC<sub>50</sub> 72 h (growth rate, chronic toxicity) = 26 µg/L

*Daphnids (Daphnia magna) (guideline FDA 4.08)*<sup>7</sup>

NOEC 48 hours (immobilisation, acute toxicity) = ≥900 000 µg/L

EC<sub>50</sub> 48 hours (immobilisation, acute toxicity) = >900 000 µg/L

Based on the lowest NOEC for the species *Anabaena flos-aquae* and using the assessment factor<sup>2</sup> of 10, the PNEC is calculated to 15/10 = 1.5 µg/L.

### Environmental risk classification (PEC/PNEC ratio)

PEC/PNEC = 0.0382 / 1.5 = 0.025, i.e. PEC/PNEC ≤ 0.1 which justifies the phrase "Use of meropenem has been considered to result in insignificant environmental risk."

### **Adsorption (guideline FDA 3.08)**<sup>8</sup>

Solid	K <sub>d</sub> (L/Kg)	K <sub>oc</sub> (L/Kg)
Nebo soil (1.45% organic carbon)	315	21724

East Jubilee soil (2.2% organic carbon)	25	1121
Kenny Hill soil (3.1% organic carbon)	7	220

## Degradation

### Biotic degradation

*Ready degradability (guideline OECD 301C)<sup>9</sup>*

Not readily biodegradable.

### *Justification of chosen degradation phrase*

Meropenem did not pass the ready biodegradability test. Therefore, meropenem has received the FASS degradation phrase

"Meropenem is potentially persistent."

## Bioaccumulation

*Partitioning coefficient (shake flask method, 24 °C)<sup>4</sup>*

pH	Log P <sub>ow</sub>
5	< -3
7	< -3
9	< -3

### *Justification of chosen bioaccumulation phrase*

Since  $\log P_{ow} < 4$  at pH 7, meropenem has low potential for bioaccumulation.

## References

1. ECHA, European Chemicals Agency. 2016 Guidance on information requirements and chemical safety assessment chapter R16.
2. EMA, Guideline on the environmental risk assessment of medicinal products for human use.
3. IQVIA KG Consumption 2020 report.
4. Module 3.2.S.1.3 General Properties. March 2010.
5. Study report BL5373/B: MERREM: Determination of respiration inhibition. March 1992.
6. Study report BR0530/B: Meropenem: Determination of toxicity to the blue-green alga, *Anabaena flos-aquae*. November 2011.
7. Study report BL4430/B: MERREM: Acute toxicity to *Daphnia magna*. July 1992.
8. Study report BL4513/B: MERREM: Soil sorption and desorption. July 1992.
9. Study report BL4445/B: MERREM: Determination of 28 day ready biodegradability. July 1992.

## Hållbarhet, förvaring och hantering

### Hållbarhet

4 år:

Efter beredning av lösning:

### Administrering av intravenös bolusinjektion

En lösning för bolusinjektion bereds genom att lösa läkemedlet Meronem i vatten för injektionsvätskor till en slutlig koncentration på 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 bör produkten användas omedelbart, såvida inte metoden för öppnande/beredning/spädning utesluter risk för mikrobiell kontamination.

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

### **Administrering av intravenös infusion**

En lösning för infusion bereds genom att lösa läkemedlet Meronem antingen i 0,9% natriumklorid infusionsvätska, lösning eller 5% glukos (dextros) infusionsvätska, lösning till en slutlig koncentration på 1 till 20 mg/ml. Kemisk och fysikalisk stabilitet vid användning för en infusionslösning som beretts med hjälp av 0,9% natriumkloridlösning har visats under 3 timmar i upp till 25°C eller 24 timmar vid kall förvaring (2-8°C). Ur mikrobiologisk synvinkel bör produkten användas omedelbart, såvida inte metoden för öppnande/beredning/spädning utesluter risken för mikrobiell kontamination.

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

Färdigberedd lösning av produkten i 5% glukos (dextros)-lösning bör användas omedelbart.

Beredd lösning ska inte frysas.

### **Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 30°C.

Beredd lösning får ej frysas.

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

#### Injektion

Meropenem för intravenös bolusinjektion ska beredas med sterilt vatten för injektionsvätskor.

#### Infusion

För intravenös infusion av meropenem kan injektionsflaskor beredas direkt med 0,9% natriumklorid eller 5% glukos (dextros) infusionsvätska, lösning.

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.

### **Egenskaper hos läkemedelsformen**

Pulver till injektionsvätska eller infusionsvätska, lösning

Vitt till ljus gult pulver.

### **Förpackningsinformation**

*Pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning 500 mg* Vitt till ljust gult pulver

10 x 1 styck injektionsflaska (fri prissättning), EF, Övriga  
förskrivare: tandläkare

*Pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning 1 g* vitt eller ljust gult pulver

10 x 1 styck injektionsflaska (fri prissättning), EF, Övriga  
förskrivare: tandläkare