

## Meropenem Bradex

**M R EF****FrostPharma**

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

Antibakteriella medel för systemiskt bruk, karbapenemer

**Aktiv substans:**

Meropenem (vattenfri)

**ATC-kod:**

J01DH02

Läkemedel från FrostPharma omfattas av Läkemedelsförsäkringen

.

Texten nedan gäller för:

**Meropenem Bradex** pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning  
500 mg och 1 g

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

*Texten är baserad på produktresumé: 2022-10-12.*

## Indikationer

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

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

Hänsyn ska tas till officiella riktlinjer för lämplig användning av antibakteriella medel.

## **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

### *Dosering*

Tabellerna nedan ger generella doseringsrekommendationer. Dosen av meropenem och behandlingstiden bestäms med hänsyn till typ av behandlad infektion inklusive svårighetsgrad och kliniskt svar.

En dos på upp till 2 g tre gånger dagligen till vuxna och ungdomar och en dos på upp till 40 mg/kg tre gånger dagligen till barn kan vara speciellt lämplig vid behandling av vissa typer av infektioner, t ex infektioner orsakade av mindre känsliga bakteriearter (t ex *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* eller *Acinetobacter spp*) eller mycket allvarliga infektioner.

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

### Vuxna och ungdomar

| 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, Hållbarhet, förvaring och hantering och Hållbarhet, förvaring och hantering).

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

### ***Nedsatt njurfunktion***

Dosen till vuxna och ungdomar ska anpassas när kreatininclearance är lägre än 51 ml/min, som visas nedan. Det finns begränsad erfarenhet för att stödja administrering av dessa dosjusteringar för enhetsdoser på 2 g.

| <b>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.

### *Patienter med nedsatt leverfunktion*

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

### *Äldre patienter*

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

### ***Pediatrik population***

#### *Barn under 3 månaders ålder*

Effekt och tolerabilitet hos barn under 3 månader har inte fastställts och optimala dosregim är inte identifierad. Det finns emellertid begränsad farmkokinetisk information som tyder på att 20 mg/kg var 8:e timme kan vara en lämplig dosering (se avsnitt 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 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 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/spädning 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.

### ***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 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.

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.

### ***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).

## ***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 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).

## ***Direkt antiglobulintest (Coombs test) serokonversion***

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

## ***Samtidig behandling med valproinsyra/natriumvalproat/valpromid***

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

Meropenem Bradex innehåller natrium.

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

Meropenem Bradex 1g: Detta läkemedel innehåller 90 mg natrium per 1 g dos, motsvarande 4,5 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram 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.

### ***Pediatrisk population***

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

## **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 Prekliniska uppgifter).

Som en försiktighetsåtgärd bör meropenem undvikas under graviditet.

## **Amning**

Små mängder meropenem har rapporterats utsöndras i bröstmjolk. Meropenem bör inte användas till ammande kvinnor, om inte den potentiella nyttan för modern överväger den potentiella risken för barnet.

## 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, parestesier 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%).

### *Tabell över risker för biverkningar*

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

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

| <b>Table 1</b>                     |                 |                                                                                     |
|------------------------------------|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>SOC</b>                         | <b>Frekvens</b> | <b>Biverkan</b>                                                                     |
| Infektioner och infestationer      | Mindre vanliga  | svampöverväxt i munhåla och underliv                                                |
| Blodet och lymfsystemet            | Vanliga         | trombocytemi                                                                        |
|                                    | Mindre vanliga  | agranulocytos, hemolytisk anemi, trombocytopeni, leukopeni, neutropeni, eosinofili  |
| Immunsystemet                      | Mindre vanliga  | angioödem, anafylaxi (se avsnitt Kontraindikationer och Varningar och försiktighet) |
| Psykiska störningar                | Sällsynta       | delirium                                                                            |
| Centrala och perifera nervsystemet | Vanliga         | huvudvärk                                                                           |
|                                    | Mindre vanliga  | parestesier                                                                         |
|                                    | Sällsynta       | kramper (se avsnitt Varningar och försiktighet)                                     |
| Magtarmkanalen                     | Vanliga         | diarré, buksmärta, kräkningar, illamående,                                          |
|                                    | Mindre vanliga  | antibiotikarelaterad kolit (se avsnitt Varningar och försiktighet)                  |

|                                                             |                     |                                                                                                                                                                 |
|-------------------------------------------------------------|---------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 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      | toxisk epidermal nekrolys, Stevens Johnsons syndrom, erytema multiforme (se avsnitt Varningar och försiktighet), urtikaria                                      |
|                                                             | Ingen känd frekvens | Läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS-syndrom), akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP) (se avsnitt Varningar och försiktighet) |
| 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                                                                                                                      |

### ***Pediatrisk population***

Meropenem Bradex är godkänt för försäljning för barn som är äldre än 3 månader. Det finns inga belägg för en förhöjd risk för några läkemedelsbiverkningar hos barn, baserat på de begränsade data som finns tillgängliga. Alla rapporter som erhållits har varit konsekventa med händelser som observerats hos den vuxna populationen.

### ***Rapportering av misstänkta biverkningar***

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

[www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)

### ***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 sedan godkännandet för försäljning indikerar 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 skall 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) förhållande

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

## Resistensmekanismer

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

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

Det finns ingen målbaserad korsresistens mellan meropenem och substanser från kinolon-, aminoglykosid-, makrolid- eller 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 (2013-02-11, v 3.1).**

| Organism                  | Känsliga (S) (mg/l) | Resistenta (R) (mg/l) |
|---------------------------|---------------------|-----------------------|
| <i>Enterobacteriaceae</i> | ≤ 2                 | > 8                   |

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

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

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

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

4. Brytpunkter avser bara meningit.

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

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

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

Prevalens av förvärvad resistens kan variera geografiskt och över tid för utvalda arter och lokal information om resistens är önskvärd,

särskilt vid behandling av svåra infektioner. Vid behov bör sakkunnig rådgivning sökas när den lokala förekomsten av resistens är sådan att nyttan av läkemedlet åtminstone vid vissa typer av infektioner kan ifrågasättas.

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

## **Vanligtvis känsliga arter**

### ***Grampositiva 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 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 resistent 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.

## **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 doser infunderade under 30 minuter ger medelvärden på  $C_{max}$  på cirka 23, 49 respektive 115 mikrog/ml, motsvarande värden på AUC var 39,3 och 62,3 och 153 mikrog.h/ml. Efter infusion under 5 minuter uppmättes  $C_{max}$ -värden på 52 och 112 mikrog/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 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 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 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 singeldosadministrering 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 Bradex 500 mg

Varje injektionsflaska innehåller meropenemtrihydrat motsvarande 500 mg vattenfritt meropenem.

Meropenem Bradex1g

Varje injektionsflaska innehåller meropenemtrihydrat motsvarande 1g vattenfritt meropenem.

### ***Hjälpämne(n) med känd effekt:***

500 mg: Varje injektionsflaska innehåller 104 mg natriumkarbonat vilket motsvarar cirka 45 mg natrium.

1 g: Varje injektionsflaska innehåller 208 mg natriumkarbonat vilket motsvarar cirka 90 mg natrium.

### **Förteckning över hjälpämnen**

Vattenfritt natriumkarbonat (E500 (I))

### **Blandbarhet**

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

### **Miljöpåverkan**

*Miljöinformationen för meropenem (vattenfri) är framtagen av företaget Pfizer för Meronem®, Meropenem Pfizer*

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 & pyrrolondinyllamine = 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:

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

PEC = 0.0382 µg/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:

### **Administrering av intravenös bolusinjektion**

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

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

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

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

### **Administrering av intravenös infusion**

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

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

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

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

### **Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Beredd lösning får ej frysas.

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

### **Särskilda anvisningar för destruktion**

#### ***Injektion***

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

#### ***Infusion***

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

Varje injektionsflaska är avsedd endast för engångsanvändning.

Aseptiska standardtekniker ska användas för beredning och administrering av lösningen.

Lösningen ska skakas före användning.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **Egenskaper hos läkemedelsformen**

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

## **Förpackningsinformation**

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

10 styck inj.-fl. (endast för sjukhusbruk) (fri prissättning), EF, Övriga förskrivare: tandläkare

*Pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning 1 g* Vitt till ljusgult pulver

10 styck inj.-fl. (endast för sjukhusbruk) (fri prissättning), EF, Övriga förskrivare: tandläkare