

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Meropenem STADA 500 mg injektio- tai infuusiokuiva-aine, liuosta varten
Meropenem STADA 1 g injektio- tai infuusiokuiva-aine, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Meropenem Stada 500 mg:

Yksi injektiopullo sisältää meropeneemitrihydraattia, joka vastaa 500 mg vedetöntä meropeneemia.

Meropenem Stada 1 g:

Yksi injektiopullo sisältää meropeneemitrihydraattia, joka vastaa 1 g vedetöntä meropeneemia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi 500 mg:n injektiopullo sisältää 104 mg natriumkarbonaattia, mikä vastaa noin 45 mg natriumia.

Yksi 1 g:n injektiopullo sisältää 208 mg natriumkarbonaattia, mikä vastaa noin 90 mg natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektio- tai infuusiokuiva-aine, liuosta varten
Valkoinen tai vaaleankeltainen jauhe.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Meropenem Stada on tarkoitettu aikuisille ja yli 3 kuukauden ikäisille lapsille seuraavien infektioiden hoitoon (ks. kohdat 4.4 ja 5.1):

- Keuhkokuume, mukaan lukien sairaalan ulkopuolelta ja sairaalassa saatu keuhkokuume
- Kystiseen fibroosiin liittyvät keuhkoputken- ja keuhkotulehdukset
- Komplisoituneet virtsatieinfektiot
- Komplisoituneet intra-abdominaaliset infektiot
- Synnytyksen aikaiset ja jälkeiset infektiot
- Komplisoituneet ihon ja pehmytkudoksen infektiot
- Akuutti bakteerimeningiitti

Meropenem Stada -valmistetta voidaan käyttää hoidettaessa kuumeisia neutropeenisiä potilaita, joiden kuumeen epäillään johtuvan bakteeri-infektiosta.

Antibakteerisen lääkehoidon tarkoituksenmukaista käyttöä koskevat viralliset ohjeet on huomioitava.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Tavanomaiset annossuosituksot on esitetty alla olevissa taulukoissa.

Käytettävän meropeneemiannoksen ja -hoidon keston määrittelyssä on otettava huomioon hoidettava infektiotyyppi, infektion vaikeusaste ja potilaan kliininen vaste.

Joidenkin infektiotyyppien hoidossa, kuten *Pseudomonas Aeruginosa* tai *Acinetobacter spp.*:n aiheuttamat sairaalasyntyiset infektiot, annos 2 g:aan asti 3 kertaa vuorokaudessa aikuisilla ja nuorilla ja 40 mg/kg asti 3 kertaa vuorokaudessa lapsilla saattaa olla tarkoituksenmukainen.

Erityistä harkintaa annoksen suhteen tarvitaan hoidettaessa potilaita, joilla on munuaisten vajaatoiminta (ks. lisätietoja alla).

Aikuiset ja nuoret

Infektio	Annos 8 tunnin välein
Keuhkokuume, mukaan lukien sairaalan ulkopuolelta ja sairaalasta saatu keuhkokuume	500 mg tai 1 g
Kystiseen fibroosiin liittyvät keuhkoputken- ja keuhkotulehdukset	2 g
Komplisoituneet virtsatieinfektiot	500 mg tai 1 g
Komplisoituneet intra-abdominaaliset infektiot	500 mg tai 1 g
Synnytyksen aikaiset ja jälkeiset infektiot	500 mg tai 1 g
Komplisoituneet ihon ja pehmytkudoksen infektiot	500 mg tai 1 g
Akuutti bakteerimeningiitti	2 g
Kuumeisten neutropeenisten potilaiden hoito	1 g

Meropeneemia annetaan tavallisesti laskimonsisäisenä infuusiona noin 15-30 minuutin aikana (ks. kohdat 6.2, 6.3 ja 6.6).

Vaihtoehtoisesti annoksia 1 g:aan asti voidaan antaa laskimonsisäisenä bolusinjektiona noin 5 minuutin aikana. 2 g annoksen laskimonsisäisen bolusinjektion käytöstä aikuisilla on saatavilla rajoitetusti turvallisuustietoja.

Munuaisten vajaatoiminta

Aikuisilla ja nuorilla, joiden kreatiinipuhdistuma on alle 51 ml/min, tulee annosta pienentää alla olevan taulukon mukaisesti. Näiden annossuositusten soveltamisesta 2 g:n yksikköannokseen on saatavilla vain rajoitetusti tietoa.

Kreatiinipuhdistuma (ml/min)	Annos (perustuu yksikköannoksiin 500 mg tai 1 g tai 2 g, ks. taulukko yllä)	Annosväli
26-50	yksi yksikköannos	12 tuntia
10-25	puoli yksikköannosta	12 tuntia
<10	puoli yksikköannosta	24 tuntia

Meropeneemi eliminoiduu hemodialyysissä ja hemofiltraatiossa. Tarvittava meropeneemi-annos tulee antaa hemodialyysihoidon jälkeen.

Peritoneaalidialyysiä saaville potilaille ei ole tiedossa annossuosituksia.

Maksan vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa annettaessa valmistetta potilaille, joilla on maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.4).

Iäkkäät potilaat

Annosta ei tarvitse muuttaa annettaessa valmistetta iäkkäille potilaille, joiden munuaistoiminta on

normaali tai kreatiniinipuhdistuma on yli 50 ml/min.

Pediatriset potilaat

Alle 3 kuukauden ikäiset lapset

Meropeneemin tehosta tai turvallisuudesta alle 3 kuukauden ikäisillä lapsilla ei ole tietoa ja optimaalisia annoksia ei ole identifioitu. Perustuen rajattuihin farmakokineettisiin tietoihin saattaa kuitenkin annos 20 mg/kg 8 tunnin välein olla sopiva (ks. kohta 5.2).

3 kuukauden ikäiset – 11-vuotiaat ja alle 50 kg painavat lapset

Suosittelut annos on esitetty alla olevassa taulukossa:

Infektio	Annos 8 tunnin välein
Keuhkokuume, mukaan lukien sairaalan ulkopuolelta ja sairaalasta saatu keuhkokuume	10 tai 20 mg/kg
Kystiseen fibroosiin liittyvät keuhkoputken- ja keuhkotulehdukset	40 mg/kg
Komplisoituneet virtsatieinfektiot	10 tai 20 mg/kg
Komplisoituneet intra-abdominaaliset infektiot	10 tai 20 mg/kg
Komplisoituneet ihon ja pehmytkudoksen infektiot	10 tai 20 mg/kg
Akuutti bakeerimeningiitti	40 mg/kg
Kuumeisten neutropeenisten potilaiden hoito	20 mg/kg

Yli 50 kg painavat lapset

Aikuisten annosta tulee käyttää.

Valmisteen käytöstä munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla lapsilla ei ole kokemusta.

Antotapa

Meropeneemi annetaan tavallisesti laskimonsisäisenä infuusiona noin 15–30 minuutin aikana (ks. kohdat 6.2, 6.3 ja 6.6). Vaihtoehtoisesti annokset 20 mg/kg asti voidaan antaa laskimonsisäisenä bolusinjektiona noin 5 minuutin aikana. 40 mg/kg annoksen laskimonsisäisen bolusinjektion käytöstä lapsilla on saatavilla rajoitetusti turvallisuustietoja.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Yliherkkyys jollekin muulle karbapeneemisukuiselle antibiootille.

Vaikea yliherkkyys (esim. anafylaktinen reaktio, vakava ihoreaktio) jollekin muun tyyppiselle beetalaktaamiantibiootille (esim. penisilliini tai kefalosporiini).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Valittaessa meropeneemi potilaan hoidoksi on otettava huomioon karbapeneemityyppisten antibakteeristen aineiden käyttösuositukset, jotka perustuvat infektion vaikeusasteen, muiden sopivien antibakteeristen aineiden resistenssitilanteeseen ja riskiin sille, että kyseessä olisikin karbapeneemiresistentti bakteeri.

Kuten kaikkien beetalaktaamiantibioottien käytön yhteydessä, vakavia ja toisinaan kuolemaan johtavia yliherkkyysreaktioita on raportoitu (ks. kohdat 4.3 ja 4.8).

Karbapeneemeille, penisillineille tai muille beetalaktaamiantibiooteille yliherkät potilaat saattavat olla yliherkkiä myös meropeneemille. Ennen meropeneemihoidon aloittamista aikaisemmat yliherkkyysreaktiot beetalaktaamiantibiooteille tulee selvittää huolellisesti.

Jos vakava allerginen reaktio esiintyy, hoito tulee keskeyttää ja ryhtyä tarvittaviin hoitotoimenpiteisiin.

Antibiootteihin liittyvää koliittia ja pseudomembranoottista koliittia on raportoitu lähes kaikilla antibiooteilla, myös meropeneemillä, ja se saattaa olla vakavuudeltaan lievistä henkeä uhkaavaan. Siksi sen mahdollisuus on syytä ottaa huomioon, jos potilaalle kehittyy ripuli meropeneemin käytön yhteydessä tai sen jälkeen (ks. kohta 4.8). Meropeneemihoidon lopettamista ja spesifisen *Clostridium difficile* -hoidon aloittamista tulee harkita. Peristaltiikkaa estäviä lääkkeitä ei tule antaa.

Epileptisiä kohtauksia on raportoitu harvakseltaan karbapeneemihoidon, myös meropeneemin, aikana (ks. kohta 4.8).

Maksan toimintaa tulee seurata tarkasti meropeneemihoidon aikana maksatoksisuusriskin vuoksi (maksan toimintahäiriö, johon liittyy kolestaasi ja sytolyysi) (ks. kohta 4.8).

Käyttö potilailla, joilla on maksasairauksia: Maksan toimintaa on tarkkailtava meropeneemihoidon aikana, jos potilailla on ollut aiemmin maksasairauksia. Annoksen muuttaminen ei ole tarpeellista (ks. kohta 4.2).

Meropeneemihoido saattaa aiheuttaa positiivisen tuloksen suorassa tai epäsuorassa Coombsin kokeessa.

Meropeneemin ja valproaatin/natriumvalproaatin samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.5).

Meropenem Stada sisältää natriumia.

Meropenem Stada 500 mg: Tämä lääkevalmiste sisältää noin 45 mg natriumia per 500 mg injektiopullo, joka vastaa 2,3 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

Meropenem Stada 1 g: Tämä lääkevalmiste sisältää noin 90 mg natriumia per 1 g injektiopullo, joka vastaa 4,5 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Erityisiä yhteisvaikutustutkimuksia probenesidiä lukuun ottamatta ei ole tehty. Probenesidi kilpailee meropeneemin kanssa aktiivisesta tubulaarisesta sekreetiosta ja estää siten meropeneemin erittymisen munuaisten kautta pidentäen meropeneemin puoliintumisaikaa ja nostaa sen pitoisuutta plasmassa. Varovaisuutta on noudatettava, jos probenesidiä käytetään samanaikaisesti meropeneemin kanssa.

Meropeneemin mahdollista vaikutusta muiden lääkkeiden proteiineihin sitoutumiseen tai metaboliaan ei ole tutkittu. Sen sitoutuminen proteiineihin on kuitenkin niin vähäistä, että yhteisvaikutukset muiden yhdisteiden kanssa eivät ole todennäköisiä tällä mekanismilla.

Seerumin valproaattipitoisuuksien alentumista on raportoitu, kun valproaattia on käytetty samanaikaisesti karbapeneemien kanssa. Tällöin seerumin valproaattipitoisuuksissa on havaittu 60 - 100 % alentumista noin kahden vuorokauden yhteiskäytön aikana. Yhteisvaikutuksen nopeasta alkamisesta ja pitoisuuksien alenemisen suuruudesta johtuen valproaatin ja karbapeneemien samanaikaista käyttöä ei pidetä hallittavissa olevana ja sitä tulee välttää (ks. kohta 4.4).

Oraaliset antikoagulantit

Samanaikainen antibioottien ja varfariinin käyttö saattaa lisätä varfariinin antikoagulanttista vaikutusta. Useita raportteja on saatu oraalisten antikoagulanttien, myös varfariinin, lisääntyneestä antikoagulanttisesta vaikutuksesta potilailla, jotka ovat saaneet samanaikaisesti antibiootteja. Riski saattaa vaihdella sairauden taustalla olevasta infektiosta, iästä ja potilaan yleisestä tilasta riippuen niin, että antibioottien osuutta INR (international normalised ratio) -arvon suurenemisesta on vaikea

arvioida. On suositeltu, että INR:tä tulee seurata tiheästi antibioottien ja oraalisten antikoagulanttien samanaikaisen käytön aikana ja jonkin aikaa hoidon loppumisen jälkeen.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Meropeneemin käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole olemassa tietoja tai ne ovat rajallisia. Eläinkokeissa ei ole osoitettu suoria tai epäsuoria haitallisia vaikutuksia lisääntymiseen (ks. kohta 5.3). Lähinnä turvatoimena on parempi välttää meropeneemin käyttöä raskauden aikana.

Imetys

Meropeneemin on ilmoitettu erittyvän vähäisessä määrin äidinmaitoon. Eläimillä meropeneemi erittyy vähäisessä määrin maitoon. Imettävien naisten ei pidä käyttää meropeneemia ellei hoidosta äidille mahdollisesti koitua hyöty ole suurempi kuin lapselle mahdollisesti aiheutuva riski.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Tarkasteltaessa 4 872 potilasta, joilla oli yhteensä 5 026 hoitoaltistusta meropeneemille, eniten raportoidut meropeneemiin liittyvät haittavaikutukset olivat ripuli (2,3 %), ihottuma (1,4 %), pahoinvointi/oksentelu (1,4 %) ja antopaikassa esiintyvä tulehdus (1,1 %). Yleisimmät laboratoriokokein havaitut meropeneemiin liittyvät raportoidut haittavaikutukset olivat trombosytoosi (1,6 %) ja kohonneet maksaentsyymit (1,5 - 4,3 %).

Haittavaikutustaulukko

Taulukkoon listattuja haittavaikutuksia, joiden esiintymistiheydeksi on merkitty ”tuntematon”, ei tullut esiin niillä 2 367 potilaalla, jotka osallistuivat myyntilupaa edeltäneisiin intravenoosiin ja intramuskulaarisiin meropeneemitutkimuksiin. Ko. haittavaikutuksia on raportoitu vasta markkinoille tulon jälkeen.

Alla olevassa taulukossa haittavaikutukset on listattu elinjärjestelmäluokituksen ja esiintymistiheyden mukaisesti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$ ja $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$ ja $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$ ja $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 1

Elinjärjestelmä	Esiintymistiheys	Tapahtuma
Infektiot	Melko harvinainen	suun ja emättimen kandidoosi
Veri ja imukudos	Yleinen	trombosytomia
	Melko harvinainen	eosinofilia, trombosytopenia, leukopenia, neutropenia
	Tuntematon	agranulosytoosi, hemolyyttinen anemia
Immuunijärjestelmä	Tuntematon	angioedeema, anafylaksia (ks. kohdat 4.3 ja 4.4)
Hermosto	Yleinen	päänsärky
	Melko harvinainen	parestesia
	Harvinainen	kouristukset (ks. kohta 4.4)

Ruoansulatuselimistö	Yleinen	ripuli, oksentelu, pahoinvointi, vatsakipu
	Tuntematon	antibiootteihin liittyvä koliitti (ks. kohta 4.4)
Maksa ja sappi	Yleinen	seerumin transaminaasiarvojen, alkalisen fosfataasin ja laktaattidehydrogenaasin kohoaminen
	Melko harvinainen	kohonnut veren bilirubiini
Iho ja ihonalainen kudος	Yleinen	ihottuma, kutina
	Melko harvinainen	nokkosihottuma
	Tuntematon	toksinen epidermaalinen nekrolyysi, Stevens-Johnsonin oireyhtymä, erythema multiforme, lääkkeeseen liittyvä yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS).
Munuaiset ja virtsatiet	Melko harvinainen	veren kreatiniinitason kohoaminen, veren ureatason kohoaminen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Yleinen	tulehdus, kipu
	Melko harvinainen	tromboflebiitti
	Tuntematon	antopaikassa esiintyvä kipu

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Suhteellinen yliannostus saattaa olla mahdollinen munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, jos annosta ei ole tarkastettu kohdan 4.2 mukaisesti. Markkinoille tulon jälkeinen suppea kokemus on osoittanut, että yliannoksen jälkeen mahdollisesti ilmaantuvat haittavaikutukset ovat samoja kuin kohdassa 4.8 mainitut, ja ne ovat yleensä lieviä ja häviävät hoidon lopettamisen tai annoksen pienentämisen seurauksena. Oireenmukaista hoitoa on harkittava.

Terveillä henkilöillä valmiste eliminoituu nopeasti munuaisten kautta.

Meropenemi ja sen metaboliitti eliminoituvat hemodialysissä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Systemisesti vaikuttavat infektiolääkkeet, karbapeneemit, ATC-koodi: J01DH02

Vaikutusmekanismi

Meropenemi saavuttaa bakterisidisen vaikutuksensa estämällä grampositiivisten ja gramnegatiivisten bakteerien bakteerisolun seinämän synteesiä sitoutumalla penisilliiniä sitoviin proteiineihin (PBP).

Farmakokineettinen/farmakodynaaminen (PK/PD) suhde

Kuten muillakin beetalaktaamiantibiooteilla ajan, jonka kuluessa meropeneemin pitoisuudet ylittävät pienimmän bakteerien kasvua estävän pitoisuuden ($T > MIC$), on osoitettu korreloivan parhaiten tehoon. Prekliinisissä malleissa meropeneemi oli aktiivinen, kun plasman pitoisuudet ylittivät infektoivien patogeeneiden MIC-arvot noin 40 % annosteluvälistä. Tätä tavoitetta ei ole kliinisesti osoitettu.

Resistenssimekanismi

Bakteerien resistenssi meropeneemille voi johtua: (1) gramnegatiivisen bakteerin ulkokalvon heikkenestä läpäisevyydestä (johtuu alentuneesta poriiniproteiinituotannosta), (2) penisilliiniä sitovien kohdeproteiinien alentuneesta affiniteetista, (3) efflux-pumppumeکانismikomponenttien lisääntyneestä ilmentymisestä ja (4) karbapeneemijä hydrolysoivien beetalaktamaasien tuotannosta.

Karbapeneemiresistenteistä bakteereista johtuneita lokalisoituneita infektioryppäitä on raportoitu Euroopan Unionin alueella.

Meropeneemien ja kinolonien, aminoglykosidin, makrolidien ja tetrasykliinien ryhmiin kuuluvien aineiden välillä ei ole kohteeseen perustuvaa ristiresistenssiä. Mikro-organismit voivat kuitenkin olla resistenttejä useammalle kuin yhdelle mikrobilääkeryhmälle, kun kyseessä olevaan resistenssimekanismiin liittyy läpäisykyvyttömyys ja/tai efflux-pumppumeکانismeja.

Raja-arvot

EUCAST:n (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) kliiniset MIC-testauksen raja-arvot on esitetty alla.

EUCAST:n kliiniset MIC-raja-arvot meropeneemille (2009-06-05, v 3.1)		
Organismi	Herkkä (S) (mg/l)	Resistentti (R) (mg/l)
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 2	> 8
<i>Pseudomonas</i>	≤ 2	> 8
<i>Acinetobacter</i>	≤ 2	> 8
<i>Streptococcus</i> -ryhmät A, B, C, G	≤ 2	> 2
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹	≤ 2	> 2
Muut streptokokit	2	2
<i>Enterococcus</i>	--	--
<i>Staphylococcus</i> ²	ks. alla kohta 3	ks. alla kohta 3
<i>Haemophilus influenzae</i> ¹ ja <i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 2	> 2
<i>Neisseria meningitidis</i> ^{2,4}	≤ 0.25	> 0.25
Grampositiiviset anaerobit	≤ 2	> 8
Gramnegatiiviset anaerobit	≤ 2	> 8
Lajeihin liittymättömät raja-arvot ³	≤ 2	> 8

¹ Meningiitissä meropeneemin raja-arvot *Streptococcus pneumoniaelle* ja *Haemophilus influenzaelle* ovat 0,25/1 mg/l

² Kannat, joiden MIC-arvot ylittävät S/I-raja-arvot, ovat harvinaisia tai niitä ei ole vielä raportoitu. Minkä tahansa sellaisen isolaatin tunnistaminen ja antimikrobinen herkkyystesti tulee toistaa, ja jos tulos vahvistetaan, isolaatti tulee lähettää referenssilaboratorioon. Kannat tulisi raportoida resistenteiksi siihen saakka, kunnes saatavilla on näyttöä kliinisestä vasteesta varmistetuille isolaateille, joiden MIC ylittää tämänhetkisen resistenssiraja-arvon (kursiivilla).

³ Stafylokokkien herkkyys meropeneemille voidaan päätellä metisilliiniherkyydestä.

⁴ Meropeneemin raja-arvot *Neisseria meningitidis*lle koskevat ainoastaan meningiittiä.

⁵ Lajeihin liittymättömät raja-arvot on määritelty ensisijaisesti PK/PD-tiedoista ja ne ovat tiettyjen lajien MIC-jakaumista riippumattomia. Niitä käytetään lajeilla, joita ei ole mainittu taulukossa eikä alaviitteissä.

-- = Herkkyystestiä ei suositella, koska lajit ovat epäotollinen kohde ko. lääkähoidolle.

Tiettyjen lajien hankitun resistenssin yleisyys voi vaihdella maantieteellisesti ja ajoittain, ja paikalliset resistenssitiedot ovat toivottavia, erityisesti hoidettaessa vaikeita infektioita. Tarvittaessa tulee kääntyä asiantuntijan puoleen, jos paikallinen resistenssin yleisyys on sellainen, että lääkeaineen käyttäminen ainakin joidenkin infektioiden hoidossa on kyseenalaista.

Alla olevassa taulukossa mainitut patogeenit on listattu kliinisen kokemuksen ja hoitosuosituksen perusteella.

Yleisesti herkät lajit

Grampositiiviset aerobit

Enterococcus faecalis^S

Staphylococcus aureus (metisilliinille herkät)^E

Staphylococcus-lajit (metisilliinille herkät) mukaan lukien *Staphylococcus epidermidis*

Streptococcus agalactiae (ryhmä B)

Streptococcus milleri -ryhmä (*S. anginosus*, *S. constellatus*, *S. intermedius*)

Streptococcus pneumoniae

Streptococcus pyogenes (ryhmä A)

Gramnegatiiviset aerobit

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

Grampositiiviset anaerobit

Clostridium perfringens

Peptoniphilus asaccharolyticus

Peptostreptococcus-lajit (mukaan lukien *P. micros*, *P. anaerobius*, *P. magnus*)

Gramnegatiiviset anaerobit

Bacteroides caccae

Bacteroides fragilis -ryhmä

Prevotella bivia

Prevotella disiens

Lajit, joilla hankittu resistenssi voi olla ongelma

Grampositiiviset aerobit

Enterococcus faecium^{S†}

Gramnegatiiviset aerobit

Acinetobacter-lajit

Burkholderia cepacia
Pseudomonas aeruginosa

Synnynnäisesti resistentit organismit

Gramnegatiiviset aerobit
Stenotrophomonas maltophilia
Legionella-lajit

Muut mikro-organismit

Chlamydophila pneumoniae
Chlamydophila psittaci
Coxiella burnetii
Mycoplasma pneumoniae

[§] Lajit, joilla on osoitettu luontainen keskitason herkkyys.

[‡] Kaikki metisilliinille resistentit stafylokokit ovat resistenttejä meropeneemille.

[†] Resistenssiaste ≥ 50 % yhdessä tai useammassa EU-maassa.

5.2 Farmakokinetiikka

Terveillä henkilöillä keskimääräinen puoliintumisaika plasmassa on noin tunti; keskimääräinen jakautumistilavuus on noin 0,25 l/kg (11 - 27 l) ja keskimääräinen puhdistuma 250 mg annoksella on 287 ml/min, arvo laskee 205 ml:aan/min 2 g annoksella. 30 minuutin kuluessa infusoidut 500 mg, 1 g ja 2 g annokset antavat keskimääräisiksi C_{max} -arvoiksi 23, 49 ja 115 mikrog/ml, vastaavat AUC-arvot olivat 39,3, 62,3 ja 153 mikrog*h/ml. 5 minuutin infuusion jälkeen C_{max} -arvot ovat 500 mg annoksella 52 ja 1 g annoksella 112 mikrog/ml. Kun toistuvia annoksia annostellaan 8 tunnin välein henkilöille, joilla on normaali munuaisten toiminta, meropeneemin kumuloitumista ei tapahdu.

Kun 12 potilaan tutkimuksessa annosteltiin postoperatiivisesti 1 g meropeneemiä 8 tunnin välein intraabdominaalisiin infektoihin, osoitettiin terveiden henkilöiden arvoihin verrattavissa olevat C_{max} -arvo ja puoliintumisaika, mutta jakautumistilavuus oli suurempi (27 l).

Jakautuminen

Meropeneemin keskimääräinen sitoutuminen plasman proteiineihin oli noin 2 % ja se oli riippumaton pitoisuudesta. Nopean annostelun (korkeintaan 5 min) jälkeen farmakokinetiikka on biekspotentiaalinen, mutta tämä on vähemmän ilmeistä 30 minuutin infuusion jälkeen. Meropeneemin on osoitettu tunkeutuvan helposti moniin elimistöön nesteisiin ja kudoksiin, mukaan lukien keuhkot, keuhkoputkien eritteet, sappi, aivo-selkäydinneste, gynekologiset kudokset, iho, faskia, lihakset ja vatsakalvon tulehdusnesteet.

Biotransformaatio

Meropeneemi metaboloituu beetalaktaamikierron hydrolyysissä ja tuottaa mikrobiologisesti vaikuttamattoman metaboliitin. Verrattuna imipeneemiin meropeneemillä on osoitettu *in vitro* alentunut herkkyys ihmisen dehydropeptidaasi-I (DHP-I) hydrolyysille, eikä DHP-I-estäjän samanaikainen annostelu ole tarpeen.

Eliminaatio

Meropeneemi erittyy pääasiassa muuttumattomana munuaisten kautta; noin 70 % (50 - 75 %) annoksesta erittyy muuttumattomana 12 tunnin kuluessa. 28 % on todettavissa mikrobiologisesti vaikuttamattomana metaboliittina. Ulosteen kautta eliminoituu vain noin 2 % annoksesta. Mitattu munuaispuhdistuma ja probenesidin vaikutus osoittavat, että meropeneemi läpikäy sekä suodattumisen että tubulaarisen erittymisen.

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoiminta aiheuttaa suuremman plasman AUC-arvon ja pitemmän puoliintumisajan meropeneemille. AUC-arvo suureni 2,4-kertaiseksi potilailla, joilla oli keskivaikkea vajaatoiminta

(CrCl 33 - 74 ml/min), 5-kertaiseksi vaikeassa vajaatoiminnassa (CrCl 4 - 23 ml/min) ja 10-kertaiseksi hemodialyysipotilailla (CrCl < 2 ml/min) terveisiin henkilöihin verrattuna (CrCl > 80 ml/min). Mikrobiologisesti vaikuttamattoman metaboliitin AUC-arvo oli myös huomattavasti suurempi potilailla, joilla oli munuaisten vajaatoiminta. Annoksen sovittamista suositellaan potilailla, joilla on keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.2).

Meropeneemi puhdistuu hemodialyysissä, jonka aikainen puhdistuma on noin 4 kertaa suurempi kuin anuriapotilailla.

Maksan vajaatoiminta

Tutkimus alkoholikirroosista kärsivillä potilailla ei osoittanut maksasairaudella olevan mitään vaikutusta meropeneemin farmakokinetiikkaan toistettujen annosten jälkeen.

Aikuiset

Farmakokineettiset tutkimukset eivät ole osoittaneet merkitseviä farmakokineettisiä eroja niiden potilaiden ja terveiden henkilöiden välillä, joiden munuaisten vajaatoiminta oli samanlainen. Populaatiomalli, joka kehitettiin tiedoista 79 potilaalta, joilla oli intra-abdominaalinen infektio tai keuhkokuume, osoitti sentraalivolyymin riippuvuuden painosta ja puhdistuman riippuvuuden kreatiniinipuhdistumasta ja iästä.

Lapset

Infektiota sairastavilla vauvoilla ja lapsilla tehdyssä farmakokinetiikkatutkimuksessa 10, 20 ja 40 mg/kg annoksilla osoitettiin C_{max} -arvo, joka oli suurin piirtein sama kuin aikuisilla 500 mg, 1 g ja 2 g annosten jälkeen. Vertailu osoitti farmakokinetiikan yhdenmukaisuuden annosten ja puoliintumisaian välillä, arvot vastasivat aikuisten arvoja kaikilla muilla paitsi nuorimmilla lapsilla (< 6 kuukautta $t_{1/2}$ 1,6 h). Keskimääräinen meropeneemin puhdistuma oli 5,8 ml/min/kg (6 - 12-vuotiaat), 6,2 ml/min/kg (2 - 5-vuotiaat), 5,3 ml/min/kg (6 - 23 kk) ja 4,3 ml/min/kg (2 - 5 kk). Noin 60 % annoksesta erittyy virtsaan 12 tunnin kuluessa, 12 % metaboliittina. Meropeneemin pitoisuudet meningiittia sairastavien lasten aivo-selkäydinnesteessä ovat noin 20 % sen hetkisistä plasmapitoisuuksista, vaikkakin yksilöiden väliset erot ovat merkitseviä.

Meropeneemin farmakokinetiikan perusteella infektiohoitoa tarvitseville vastasyntyneille puhdistuma on suurempi niillä vastasyntyneillä, joiden kronologinen tai sikiöikä oli korkeampi, ja keskimääräinen puoliintumisaika oli 2,9 h. Monte Carlo -simulaatioon perustuva populaatiofarmakokinetiikkamalli osoitti, että 20 mg/kg annoksella 8 tunnin välein saavutettiin *P. aeruginosalla* 60 prosentin $T > MIC$ -arvo 95 prosentilla ennaikaisista ja 91 prosentilla täysiaikaisista vastasyntyneistä.

Iäkkäät potilaat

Farmakokineettiset tutkimukset terveillä iäkkäillä henkilöillä (65 - 80-vuotiaat) ovat osoittaneet plasmapuhdistuman alenemisen, mikä korreloi ikään liittyvää kreatiniinipuhdistuman alenemiseen ja vähäisempään munuaisiin liittymättömään puhdistumaan. Annoksen sovittaminen ei ole tarpeen vanhuspotilailla, ellei kyseessä ole keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.2).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Eläinkokeet viittaavat siihen, että munuaiset sietävät meropeneemia hyvin. Histologisia viitteitä munuaistubulusvaurioista havaittiin hiirillä ja koirilla kerta-annoksen jälkeen vain annoksilla 2 g/kg tai sen yli ja apinoilla annoksilla 500 mg/kg 7 päivää kestäneessä tutkimuksessa.

Keskushermosto sietää yleensä meropeneemia hyvin. Keskushermostovaikutuksia todettiin jyrsijöillä tehdyissä akuuteissa toksisuustutkimuksissa yli 1 g/kg annoksilla.

Meropeneemin iv-annossa LD₅₀ on jyrsijöillä yli 2 g/kg.

Kuusi kuukautta kestäneissä toistuvien annosten tutkimuksissa havaittiin vain vähäisiä muutoksia, mm. punasolujen määrän vähenemistä koirilla.

Tavanomaisissa kokeissa meropeneemillä ei havaittu mutageenisia vaikutuksia eikä toksisia vaikutuksia lisääntymiskykyyn (teratogeeniset vaikutukset mukaan lukien) annettaessa sitä rotille korkeintaan 750 mg/kg annoksilla ja apinoille korkeintaan 360 mg/kg annoksilla.

Apinoilla tehty esitutkimus vahvisti näyttöä siitä, että keskenmenojen määrä kasvoi annoksen ollessa 500 mg/kg.

Nuorten eläinten ei todettu olevan täysikasvuisia eläimiä herkempiä meropeneemille. Laskimonsisäinen lääkemuoto oli eläinkokeissa hyvin siedetty.

Meropeneemin ainoan metaboliitin toksisuus osoittautui eläinkokeissa yhtä vähäiseksi kuin meropeneemin.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Vedetön natriumkarbonaatti.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kesto aika

Avaamaton pakkaus:
4 vuotta

Käyttökuntoon saatettu liuos:
Käyttökuntoon saatettu liuos laskimonsisäisiä injektiota tai infuusiota varten on käytettävä välittömästi. Aikaväli lioksen valmistamisen aloittamisesta laskimonsisäisen injektion tai infuusion annostelun lopettamiseen ei saa ylittää yhtä tuntia.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.
Käyttökuntoon saatettu liuos ei saa jäättyä.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Meropenem Stada 500 mg
674 mg jauhetta 20 ml:n värittömässä lasisessa tyyppin I injektio­pullo­ssa, jossa butyylikumitulppa (tyyppi I) ja alumiinisuljin.

Meropenem Stada 1 g
1,348 g jauhetta 30 ml:n värittömässä lasisessa tyyppin I injektio­pullo­ssa, jossa butyylikumitulppa (tyyppi I) ja alumiinisuljin.

Lääkevalmiste on saatavilla 1 tai 10 injektiopullon pakkauksissa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Injektio

Bolusinjektiona laskimoon annettava meropeneemi saatetaan käyttövalmiiksi liuottamalla se injektioihin käytettävään steriiliin veteen (50 mg/ml).

Infuusio

Infusiona laskimoon annettava meropeneemi saatetaan käyttövalmiiksi liuottamalla se injektioihin käytettävään steriiliin veteen tai 0,9 % natriumkloridi- tai 5 % glukoosi-infuusionesteeseen (pitoisuus 1-20 mg/ml).

Käyttökuntoon valmistetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

Injektiopullo on tarkoitettu vain kertakäyttöön.

Valmisteen käyttökuntoon valmistamisessa ja annostelussa on noudatettava tavanomaisia aseptisiä työtapoja.

Ravista liuosta kunnes kuiva-aine on kokonaan liennut.

Liuokset tulee tarkastaa silmämääräisesti hiukkasten varalta ennen antoa. Vain kirkasta, hieman kellertävää liuosta, jossa ei ole näkyviä hiukkasia, saa käyttää.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

500 mg: 29782

1 g: 29783

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

27.6.2013

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

15.8.2018