

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Meropenem Qilu 500 mg injektio-/infuusiokuiva-aine, liuosta varten  
Meropenem Qilu 1 g injektio-/infuusiokuiva-aine, liuosta varten

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Meropenem Qilu 500 mg  
Yksi injektiopullo sisältää 500 mg meropeneemiä (meropeneemitrihydraattina).  
Meropenem Qilu 1 g  
Yksi injektiopullo sisältää 1 g meropeneemiä (meropeneemitrihydraattina).

#### Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan

Meropenem Qilu 500 mg: 45 mg (2 mmol) natriumia per injektiopullo.  
Meropenem Qilu 1 g: 90 mg (4 mmol) natriumia per injektiopullo.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

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

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

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

- Vaikea keuhkokuume, mukaan lukien sairaala- ja ventilaattorikeuhkokuume
- Kystiseen fibroosiin liittyvät keuhkoputki- ja keuhkoinfektiot
- Komplisoituneet virtsatieinfektiot
- Komplisoituneet intra-abdominaaliset infektiot
- Synnytyksenaikaiset ja -jälkeiset infektiot
- Komplisoituneet iho- ja pehmytkudosinfektiot
- Akuutti bakteerimeningiitti.

Meropenem Qilu -valmistetta voidaan käyttää hoidettaessa kuumeisia neutropeniapotilaita, joiden kuumeen epäillään johtuvan bakteeri-infektiosta.

Niiden potilaiden hoito, joilla esiintyy bakteremiaa, joka liittyy tai jonka epäillään liittyvän johonkin edellä luetelluista infektiosta.

Antibakteerisen lääkehoidon asianmukaista käyttöä koskevat viralliset ohjeet on huomioitava.

## 4.2 Annostus ja antotapa

### Annostus

Yleiset annossuositukset on esitetty alla olevissa taulukoissa.

Käytettävän meropeneemiannoksen ja hoidon keston määrittelyssä pitää ottaa huomioon hoidettavan infektion tyyppi ja vaikeusaste sekä potilaan kliininen vaste.

Tarkoituksenmukainen annostus aikuisille ja nuorille saattaa olla enintään 2 g 3 kertaa vuorokaudessa ja lapsille enintään 40 mg/kg 3 kertaa vuorokaudessa, kun hoidetaan hyvin vaikeita infektioita tai tiettyjä infektiotyyppejä, kuten vain osittain herkkien bakteerilajien (esim. *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* tai *Acinetobacter*-lajien) aiheuttamia infektioita.

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden kohdalla annostuksessa on otettava huomioon myös muita seikkoja (ks. jäljempänä).

### Aikuiset ja nuoret

Infektio	8 tunnin välein annettava annos
Vaikea keuhkokuume, mukaan lukien sairaala- ja ventilaattorikeuhkokuume	500 mg tai 1 g
Kystiseen fibroosiin liittyvät keuhkoputki- ja keuhkoinfektiot	2 g
Komplisoituneet virtsatieinfektiot	500 mg tai 1 g
Komplisoituneet intra-abdominaaliset infektiot	500 mg tai 1 g
Synnytyksenaikaiset ja -jälkeiset infektiot	500 mg tai 1 g
Komplisoituneet iho- ja pehmytkudosinfektiot	500 mg tai 1 g
Akuutti bakteerimeningiitti	2 g
Kuumeisten neutropeniapotilaiden hoito	1 g

Meropeneemi annetaan tavallisesti infuusiona laskimoon noin 15–30 minuutin kuluessa (ks. kohdat 6.2, 6.3 ja 6.6).

Enintään 1 g:n annoksia voidaan antaa myös bolusinjektiona laskimoon noin 5 minuutin kuluessa. Laskimoon annettavan bolusinjektion käytöstä aikuisille 2 g:n annoksella on saatavilla rajoitetusti turvallisuustietoja.

### Munuaisten vajaatoiminta

Aikuisilla ja nuorilla, joiden kreatiniinipuhdistuma on pienempi kuin 51 ml/min, annosta on pienennettävä seuraavan taulukon mukaisesti. 2 g:n yksikköannoksen pienentämistä koskevaa tietoa on saatavilla rajoitetusti.

<b>Kreatiniinipuhdistuma (ml/min)</b>	<b>Annos</b> (perustuu yksikköannoksiin 500 mg, 1 g ja 2 g, ks. aiempi taulukko)	<b>Antotiheys</b>
26–50	yksi yksikköannos	12 tunnin välein
10–25	puolet yksikköannoksesta	12 tunnin välein
< 10	puolet yksikköannoksesta	24 tunnin välein

Meropeneemi eliminoiduu hemodialyysissä ja hemofiltraatiossa. Tarvittava meropeneemiannos on annettava hemodialyysin hoitosyklin jälkeen.

Peritoneaalidialyysia saaville potilaille ei ole vahvistettuja annossuosituksia.

### Maksan vajaatoiminta

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

### Annostus iäkkäillä potilailla

Annosta ei tarvitse muuttaa iäkkäille potilaille, joiden munuaistoiminta on normaali tai kreatiniinipuhdistuma on suurempi kuin 50 ml/min.

### Pediatriset potilaat

#### Alle 3 kuukauden ikäiset lapset

Meropenem Qilu -valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 3 kuukauden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu eikä optimaalinen annostus ole tiedossa. Rajallisten farmakokineettisten tietojen perusteella 20 mg/kg 8 tunnin välein saattaa kuitenkin olla asianmukainen annos (ks. kohta 5.2).

#### 3 kuukauden – 11 vuoden ikäiset ja enintään 50 kg painavat lapset

Suosittelut annokset on esitetty seuraavassa taulukossa:

Infektio	8 tunnin välein annettava annos
Vaikea keuhkokuume, mukaan lukien sairaala- ja ventilaattorikeuhkokuume	10 tai 20 mg/kg
Kystiseen fibroosiin liittyvät keuhkoputki- ja keuhkoinfektiot	40 mg/kg
Komplisoituneet virtsatieinfektiot	10 tai 20 mg/kg
Komplisoituneet intra-abdominaaliset infektiot	10 tai 20 mg/kg
Komplisoituneet iho- ja pehmytkudosinfektiot	10 tai 20 mg/kg
Akuutti bakteerimeningiitti	40 mg/kg
Kuumeisten neutropeniapotilaiden hoito	20 mg/kg

#### Yli 50 kg painavat lapset

Yli 50 kg painaville lapsille käytetään aikuisten annosta.

Valmisteen käytöstä munuaisten vajaatoimintaa sairastaville lapsille ei ole kokemusta.

### Antotapa

Laskimoon. Käyttökuntoon saatettu / Laimennettu Meropenem Qilu annetaan tavallisesti infuusiona laskimoon noin 15–30 minuutin kuluessa (ks. kohdat 6.2, 6.3 ja 6.6). Enintään 20 mg/kg:n annoksia voidaan antaa myös bolusinjektiona laskimoon noin 5 minuutin kuluessa. Laskimoon annettavan bolusinjektion käytöstä lapsille 40 mg/kg:n annoksella on saatavilla rajoitetusti turvallisuustietoja.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon / laimennuksesta ennen lääkkeen antoa.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Yliherkkyys jollekin muulle karbapeneemiantibiootille.

Vaikea yliherkkyys (esim. anafylaktinen reaktio, vaikea ihoreaktio) jollekin muuntyyppiselle beetalaktaamiantibiootille (esim. jollekin penisilliinille tai kefalosporiinille).

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Kun meropeneemiä harkitaan potilaan hoidoksi, karbapeneemiantibiootin käytön asianmukaisuutta on arvioitava esimerkiksi seuraavien tekijöiden perusteella: infektion vaikeusaste, muiden sopivien bakteerilääkkeiden resistenssitilanne ja sen riski, että infektion aiheuttava bakteeri on karbapeneemiresistentti.

### Enterobacteriacean, Pseudomonas aeruginosan tai Acinetobacter-lajien resistenssi

Enterobacteriacean, Pseudomonas aeruginosan ja Acinetobacter-lajien peneemiresistenssi vaihtelee Euroopan unionin alueella. Lääkettä määräävän henkilön on otettava huomioon näiden bakteerien paikallinen peneemiresistenssitilanne.

### Yliherkkyysoireet

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

Potilaat, joilla on anamneesissa yliherkkyys karbapeneemeille, penisilliineille tai muille beetalaktaamiantibiooteille, saattavat olla yliherkkiä myös meropeneemille. Ennen meropeneemihoidon aloittamista aikaisemmat yliherkkyysoireet beetalaktaamiantibiooteille on selvitettävä huolellisesti.

Jos potilaalla ilmenee vaikea allerginen reaktio, on lopetettava lääkevalmisteen käyttö ja ryhdyttävä tarvittaviin toimenpiteisiin.

Meropeneemiä saavilla potilailla on ilmoitettu vaikeita ihoreaktioita, kuten Stevens–Johnsonin oireyhtymää (SJS), toksista epidermaalista nekrolyysiä (TEN), yleisoireista eosinofiilista lääkereaktiota (DRESS), erythema multiforme (EM) ja akuuttia yleistynyttä eksantematoottista pustuloosia (AGEP) (ks. kohta 4.8). Jos näihin reaktioihin viittaavia löydöksiä tai oireita ilmenee, meropeneemin käyttö on lopetettava heti ja jotakin toista hoitoa on harkittava.

### Antibiootteihin liittyvä koliitti

Antibiootteihin liittyvää koliittia ja pseudomembranoottista koliittia on ilmoitettu lähes kaikkien bakteerilääkkeiden, myös meropeneemin, käytön yhteydessä, ja tällaisen koliitin vaikusaste voi vaihdella lievästä henkeä uhkaavaan. Siksi tällaisen diagnoosin mahdollisuus on syytä ottaa huomioon, jos potilaalle kehittyy ripuli meropeneemin käytön aikana tai sen jälkeen (ks. kohta 4.8).

Meropeneemihoidon lopettamista ja spesifisen *Clostridium difficile* -hoidon aloittamista on harkittava. Peristaltiikkaa estäviä lääkkeitä ei saa antaa.

### Epileptiset kohtaukset

Epileptisiä kohtauksia on ilmoitettu harvoin karbapeneemihoidon, myös meropeneemihoidon, aikana (ks. kohta 4.8).

### Maksan toiminnan seuranta

Maksan toimintaa on seurattava tarkasti meropeneemihoidon aikana maksatoksisuusriskin vuoksi (riski koskee maksan toimintahäiriötä, johon liittyy kolestaasi ja sytolyysi) (ks. kohta 4.8).

Käyttö potilaille, joilla on maksasairaus: Maksan toimintaa on tarkkailtava meropeneemihoidon aikana, jos potilaalla on maksasairaus. Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen (ks. kohta 4.2).

### Suoran antiglobuliinikokeen (Coombsin kokeen) serokonversio

Meropeneemihoido voi aiheuttaa positiivisen tuloksen suorassa tai epäsuorassa Coombsin kokeessa.

### Samanaikainen käyttö valproiinihapon/natriumvalproaatin/valpromidin kanssa

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

### Meropenem Qilu sisältää natriumia

Meropenem Qilu 500 mg: Tämä lääkevalmiste sisältää 45 mg natriumia per injektioampulli, joka vastaa 2,25 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

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

#### 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Spesifejä yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty probenesiditutkimusta lukuun ottamatta.

Probenesidi kilpailee meropeneemin kanssa aktiivisesta erittymisestä tubulusten kautta ja estää siten meropeneemin erittymistä munuaisten kautta. Tällöin meropeneemin eliminaation puoliintumisaika pitenee ja pitoisuus plasmassa suurenee. Varovaisuutta on noudatettava, jos probenesidiä käytetään samanaikaisesti meropeneemin kanssa.

Meropeneemin mahdollista vaikutusta muiden lääkevalmisteiden proteiineihin sitoutumiseen tai metaboliaan ei ole tutkittu. Sen sitoutuminen proteiineihin on kuitenkin niin vähäistä, että tähän mekanismiin perustuvat yhteisvaikutukset muiden yhdisteiden kanssa eivät ole todennäköisiä.

Veren valproiinihappopitoisuuksien pienenemistä on ilmoitettu, kun valproiinihappoa on käytetty samanaikaisesti karbapeneemien kanssa: valproiinihappopitoisuudet pienenevät 60–100 % noin kahden vuorokauden yhteiskäytön aikana. Koska yhteisvaikutukset alkoivat nopeasti ja pitoisuudet pienenevät huomattavasti, valproiinihapon/natriumvalproaatin/valpromidin ja karbapeneemien samanaikaista käyttöä ei pidetä hallittavissa olevana ja samanaikaista käyttöä on sen vuoksi vältettävä (ks. kohta 4.4).

##### Suun kautta otettavat antikoagulantit

Antibioottien ja varfariinin samanaikainen käyttö saattaa suurentaa varfariinin antikoagulaatiovaikutusta. Useita ilmoituksia on tehty suun kautta otettavien antikoagulanttien, myös varfariinin, antikoagulaatiovaikutuksen suurenemisesta potilailla, jotka ovat saaneet samanaikaisesti bakteerilääkkeitä. Riski voi vaihdella infektiosta sekä potilaan iästä ja yleisestä tilasta riippuen niin, että antibioottien osuutta INR-arvon (international normalised ratio) suurenemiseen on vaikea arvioida. Tiheä INR-arvon seuranta on suositeltavaa antibioottien ja suun kautta otettavien antikoagulanttien samanaikaisen käytön aikana ja lyhyen aikaa samanaikaisen käytön loppumisen jälkeen.

##### Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

#### 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

##### Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja meropeneemin käytöstä raskaana oleville naisille.

Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria lisääntymistoksisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3).

Varoituksena meropeneemin käyttöä on suositeltavaa välttää raskauden aikana.

##### Imetys

Pienten meropeneemimäärien on ilmoitettu erittyneen ihmisen rintamaitoon. Meropeneemiä ei pidä käyttää rintaruokkiville naisille, ellei äidille mahdollisesti koitua hyöty oikeuta lapsen mahdollisesti kohdistuvaa riskiä.

#### 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Tutkimuksia meropeneemin vaikutuksesta ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn ei ole tehty. Ajettaessa ja koneita käytettäessä on kuitenkin otettava huomioon, että meropeneemin käytön yhteydessä on ilmoitettu päänsärkyä, parestesiaa ja kouristuksia.

#### 4.8 Haittavaikutukset

##### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Tarkasteltaessa 4 872:ta potilasta, joilla oli yhteensä 5 026 hoitoaltistusta meropeneemille, yleisimmin ilmoitetut meropeneemiin liittyvät haittavaikutukset olivat ripuli (2,3 %), ihottuma (1,4 %),

pahoinvointi/oksentelu (1,4 %) ja antopaikassa esiintyvä tulehdus (1,1 %). Yleisimmin ilmoitetut laboratoriotulokset havaittavat meropeneemiin liittyvät haittavaikutukset olivat trombosytoosi (1,6 %) ja maksaentsyymiarvojen suureneminen (1,5–4,3 %).

#### Haittavaikutustaulukko

Seuraavassa taulukossa haittavaikutukset on lueteltu elinjärjestelmäluokan ja yleisyyden mukaan:

hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ );

yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ );

melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ );

harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ );

hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ );

tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

**Taulukko 1**

Elinjärjestelmäluokka	Yleisyys	Haittavaikutus
Infektiot	Melko harvinainen	suun ja emättimen kandidiaasi
Veri ja imukudos	Yleinen	trombosytomia
	Melko harvinainen	agranulosytoosi, hemolyyttinen anemia, trombosytopenia, neutropenia, leukopenia, eosinofilia
Immuunijärjestelmä	Melko harvinainen	anafylaksi (ks. kohdat 4.3 ja 4.4), angioedeema
Psyykkiset häiriöt	Harvinainen	delirium
Hermosto	Yleinen	päänsärky
	Melko harvinainen	parestesia
	Harvinainen	kouristukset (ks. kohta 4.4)
Ruoansulatuselimistö	Yleinen	ripuli, vatsakipu, oksentelu, pahoinvointi
	Melko harvinainen	antibiootteihin liittyvä koliitti (ks. kohta 4.4)
Maksa ja sappi	Yleinen	transaminaasiarvojen suureneminen, veren alkalisen fosfataasin arvon suureneminen, veren laktaattidehydrogenaasiarvon suureneminen
	Melko harvinainen	veren bilirubiiniarvon suureneminen
Iho ja ihonalainen kudos	Yleinen	ihottuma, kutina
	Melko harvinainen	toksinen epidermaalinen nekrolyysi, Stevens–Johnsonin oireyhtymä, erythema multiforme (ks. kohta 4.4), urtikaria
	Tuntematon	yleisoireinen eosinofiilinen lääkereaktio, akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi (ks. kohta 4.4)
Munuaiset ja virtsatiet	Melko harvinainen	veren kreatiniiniarvon suureneminen, veren urea-arvon suureneminen
	Yleinen	tulehdus, kipu

<b>Elinjärjestelmäluokka</b>	<b>Yleisyys</b>	<b>Haittavaikutus</b>
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Melko harvinainen	tromboflebiitti, kipu antopaikassa

#### Pediatriset potilaat

Meropenemi on hyväksytty käyttöön yli 3 kuukauden ikäisille lapsille. Saatavilla olevien rajallisten tietojen perusteella ei ole näyttöä siitä, että minkään haittavaikutuksen riski olisi lapsilla suurentunut. Kaikki vastaanotetut ilmoitukset koskivat sellaisia tapahtumia, joita oli havaittu myös aikuispopulaatiossa.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://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 muutettu kohdassa 4.2 kuvatusti. Markkinoilletulon jälkeinen suppea kokemus viittaa siihen, että yliannostuksen jälkeen mahdollisesti ilmenevät haittavaikutukset ovat kohdassa 4.8 kuvaillun haittavaikutusprofiilin mukaisia ja yleensä vaikeusasteeltaan lieviä ja häviävät, jos hoito lopetetaan tai annosta pienennetään. Oireenmukaista hoitoa on harkittava.

Jos munuaistoiminta on normaali, meropenemi poistuu nopeasti munuaisten kautta.

Meropenemi ja sen metaboliitti eliminoiduvat hemodialyysissä.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: systeemiset bakteerilääkkeet, karbapeneemit, ATC koodi: J01DH02

#### Vaikutusmekanismi

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

#### Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet

Kuten muidenkin beetalaktaamiantibioottien kohdalla, on osoitettu, että tehon kanssa korreloi parhaiten aika, jonka meropenemipitoisuus on suurempi kuin pienin bakteerin kasvua estävä pitoisuus, MIC (T > MIC). Prekliinisissä malleissa meropenemin todettiin vaikuttavan, kun sen pitoisuudet plasmassa olivat suuremmat kuin infektiivien mikrobien MIC-arvot noin 40 % annosten välisestä ajasta. Tätä tavoitearvoa ei ole varmistettu kliinisesti.

#### Resistenssimekanismi

Bakteerien meropenemiresistenssi voi johtua: (1) gramnegatiivisen bakteerin ulkokalvon läpäisevyyden heikentymisestä (joka johtuu poriniiproteiinituotannon vähentymisestä), (2) penisilliiniä

sitovien kohdeproteiinien affiniteetin heikentymisestä, (3) ulosvirtauspumppukomponenttien ilmentymisen lisääntymisestä ja (4) karbapeneemijä hydrolysoivien beetalaktamaasien tuotannosta.

Karbapeneemiresistenttien bakteerien aiheuttamia paikallisia infektioyryppäitä on raportoitu Euroopan Unionin alueella.

Meropeneemin ja kinoloni-, aminoglykosidi-, makrolidi- ja tetrasykliiniryhmiin kuuluvien aineiden välillä ei ole kohteeseen perustuvaa ristiresistenssiä. Bakteerit voivat kuitenkin olla resistenttejä useammalle kuin yhdelle bakteerilääkeryhmälle, jos niiden resistenssimekanismi perustuu läpäisemättömyyteen ja/tai ulosvirtauspumppuihin.

#### Raja-arvot

EUCAST-komitean (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) määrittämät kliiniset MIC-raja-arvot on esitetty seuraavassa.

EUCAST-komitean meropeneemille määrittämät kliiniset MIC-raja-arvot (2022-01-01, v 12.0)

Mikrobi	Herkkä (mg/l)	Resistentti (mg/l)
<i>Enterobacterales</i> (muut käyttöaiheet kuin meningiitti)	≤ 2	> 8
<i>Enterobacterales</i> (meningiitti)	≤ 2	> 2
<i>Pseudomonas</i> spp. (muut käyttöaiheet kuin meningiitti)	≤ 2	> 8
<i>Pseudomonas</i> spp. (meningiitti)	≤ 2	> 2
<i>Acinetobacter</i> spp. (muut käyttöaiheet kuin meningiitti)	≤ 2	> 8
<i>Acinetobacter</i> spp (meningiitti)	≤ 2	> 2
<i>Staphylococcus</i> spp.	Huom <sup>1</sup>	Huom <sup>1</sup>
<i>Enterococcus</i> spp.	-	-
Streptococcus-ryhmät A, B, C ja G	Huom <sup>2</sup>	Huom <sup>2</sup>
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (muut käyttöaiheet kuin meningiitti)	≤ 2	> 2
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (meningiitti)	≤ 0,25	> 0,25
Viridans-ryhmän streptokokit	≤ 2	> 2
<i>Haemophilus influenzae</i> (muut käyttöaiheet kuin meningiitti)	≤ 2	> 2
<i>Haemophilus influenzae</i> (meningiitti)	≤ 0,25	> 0,25
<i>Moraxella catarrhalis</i> <sup>3</sup>	≤ 2	> 2
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	IE	IE
<i>Neisseria meningitidis</i> <sup>3,4</sup>	0,25	0,25
<i>Bacteroides</i> spp.	≤ 1	> 1
<i>Prevotella</i> spp.	≤ 0,25	> 0,25
<i>Fusobacterium necrophorum</i>	≤ 0,03	> 0,03
<i>Clostridium perfringens</i>	≤ 0,125	> 0,125
<i>Cutibacterium acnes</i>	≤ 0,125	> 0,125
<i>Listeria monocytogenes</i>	≤ 0,25	> 0,25
<i>Aerococcus sanguinicola</i> ja <i>urinae</i>	≤ 0,25	> 0,25
<i>Kingella kingae</i>	≤ 0,03	> 0,03
<i>Achromobacter xylosoxidans</i>	≤ 1	> 4
<i>Vibrio</i> spp.	≤ 0,5	> 0,5
<i>Bacillus</i> spp.	≤ 0,25	> 0,25
<i>Burkholderia pseudomallei</i>	≤ 2	> 2
Lajeihin liittymättömät raja-arvot	≤ 2	> 8

<sup>1</sup> Stafylokokkien karbapeneemiherkkyys päätellään kefoksitiiniherkkydestä.

<sup>2</sup> Streptokokkiryhmiä A, B, C ja G karbapeneemiherkkyys päätellään bentsyyliipenisilliiniherkkydestä.



<sup>3</sup> Muut kuin herkät isolaatit ovat harvinaisia tai niitä ei ole vielä ilmoitettu. Minkä tahansa tällaisen isolaatin tunnistaminen ja antimikrobisen herkkyystestin tulos on vahvistettava ja isolaatti lähetettävä referenssilaboratorioon.

<sup>4</sup> Vakavia systeemisiä *N. meningitidis* -infektioita (meningiittia, johon saattaa liittyä septikemia) koskevat raja-arvot on määritetty vain meropenemille.

Tiettyjen lajien kohdalla hankinnaisen resistenssin esiintyvyys voi vaihdella maantieteellisesti ja ajan myötä, ja paikallisten resistenssitietojen hankkiminen on toivottavaa erityisesti vaikeita infektioita hoidettaessa. Tarvittaessa on käännettävä asiantuntijoiden puoleen, jos paikallinen resistenssitilanne on sellainen, että lääkineen hyöty ainakin joidenkin tyyppisten infektioiden hoidossa on kyseenalainen.

Seuraavan taulukon patogeeniluettelo perustuu kliiniseen kokemukseen ja hoitosuosituksiin.

#### Yleisesti herkät lajit

##### Grampositiiviset aerobit

*Enterococcus faecalis*<sup>s</sup>

*Staphylococcus aureus* (metisilliinille herkkä)<sup>t</sup>

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

*Streptococcus agalactiae* (ryhmä B)

*Streptococcus milleri* -ryhmä (*S. anginosus*, *S. constellatus*, ja *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, joiden kohdalla hankinnainen resistenssi saattaa olla ongelma

##### Grampositiiviset aerobit

*Enterococcus faecium*<sup>s†</sup>

### Gramnegatiiviset aerobit

*Acinetobacter*-lajit

*Burkholderia cepacia*

*Pseudomonas aeruginosa*

### Luontaisesti resistentit mikrobit

Gramnegatiiviset aerobit

*Stenotrophomonas maltophilia*

*Legionella*-lajit

### Muut mikrobit

*Chlamydophila pneumoniae*

*Chlamydophila psittaci*

*Coxiella burnetii*

*Mycoplasma pneumoniae*

<sup>§</sup> Lajit, joilla on osoitettu luontainen keskitason herkkyys

<sup>£</sup> Kaikki metisilliinille resistentit stafylokokit ovat resistenttejä meropeneemille

<sup>†</sup> Resistenssiaste  $\geq 50\%$  yhdessä tai useammassa EU-maassa.

Räkätauti (malleus) ja melioidoosi: Meropeneemin käyttö ihmisillä perustuu *B. mallei*- ja *B. pseudomallei*-bakteereilla tehtyihin *in vitro*-herkkyysmäärittäisiin ja vähäiseen tietoon käytöstä ihmisille. Hoitavan lääkärin on tutustuttava kansallisissa ja/tai kansainvälisissä konsensuslausumissa esitettyihin räkätaudin ja melioidoosin hoitosuosituksiin.

## 5.2 Farmakokineetiikka

Terveillä henkilöillä keskimääräinen puoliintumisaika plasmassa on noin tunti. Keskimääräinen jakautumistilavuus on noin 0,25 l/kg (11–27 l), ja keskimääräinen puhdistuma on 250 mg:n annoksella 287 ml/min ja 2 g:n annoksella pienempi, 205 ml/min. 30 minuutin kuluessa infusoidun 500 mg:n annoksen jälkeen keskimääräinen  $C_{\max}$ -arvo on 23 mikrog/ml ja AUC-arvo 39,3 mikrog.h/ml; 1 000 mg:n annoksen jälkeen vastaavat arvot ovat 49 mikrog/ml ja 62,3 mikrog.h/ml ja 2 000 mg:n annoksen jälkeen 115 mikrog/ml ja 153 mikrog.h/ml. 5 minuutin kuluessa infusoidun 500 mg:n annoksen jälkeen  $C_{\max}$ -arvo on 52 mikrog/ml ja 1 000 mg:n annoksen jälkeen 112 mikrog/ml. Kun toistuvia annoksia annetaan 8 tunnin välein henkilöille, joilla on normaali munuaistoiminta, meropeneemin kumuloitumista ei tapahdu.

Tutkimus, jossa 12 potilaalle annettiin postoperatiivisesti 1 000 mg meropeneemiä 8 tunnin välein intra-abdominaalisiin infektioiden, osoitti, että  $C_{\max}$ -arvo ja puoliintumisaika olivat verrattavissa terveiden henkilöiden arvoihin, mutta jakautumistilavuus oli suurempi (27 l).

### Jakautuminen

Meropeneemi sitoutui plasman proteiineihin keskimäärin noin 2-prosenttisesti ja pitoisuudesta riippumattomasti. Nopean (enintään 5 minuuttia kestävä) annon jälkeen farmakokineetiikka on biekspontiaalinen, mutta ilmiö ei ole lainkaan niin ilmeinen 30 minuutin infuusion jälkeen. Meropeneemin on osoitettu kulkeutuvan helposti moniin elimistön nesteisiin ja kudoksiin, kuten keuhkoihin, bronkuseritteisiin, sappeseen, aivo-selkäydinnesteeseen, gynekologisiin kudoksiin, ihoon, faskiaan, lihaksiin ja vatsakalvon tulehdusnesteisiin.

### Biotransformaatio

Meropeneemi metaboloituu beetalaktaamikierron hydrolyysissä ja tuottaa mikrobiologisesti vaikuttamattoman metaboliitin. Imipeneemiin verrattuna meropeneemillä on osoitettu *in vitro* pienempi herkkyys ihmisen dehydropeptidaasi-I:n (DHP-I:n) aiheuttamalle hydrolyysille, eikä DHP-I:n estäjän samanaikainen antaminen 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 erittyy sekä suodattumisen että tubulusten kautta.

### Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoiminta suurentaa meropeneemin AUC-arvoa plasmassa ja pidentää puoliintumisaikaa. AUC-arvo suureni 2,4-kertaiseksi keskivaikeaa vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma 33–74 ml/min) sairastavilla potilailla, 5-kertaiseksi vaikeaa vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma 4–23 ml/min) sairastavilla potilailla ja 10-kertaiseksi hemodialyysipotilailla (kreatiniinipuhdistuma < 2 ml/min) terveisiin tutkittaviin (kreatiniinipuhdistuma > 80 ml/min) verrattuna. Myös mikrobiologisesti vaikuttamattoman metaboliitin (jonka rengas on avautunut) AUC-arvo oli huomattavasti suurempi potilailla, joilla oli munuaisten vajaatoiminta. Annoksen muuttamista suositellaan sellaisten potilaiden kohdalla, joilla on keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.2).

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

### Maksan vajaatoiminta

Alkoholikirroosipotilailla tehdyssä tutkimuksessa ei todettu maksasairaudella olevan mitään vaikutusta meropeneemin toistuvien annosten jälkeiseen farmakokinetiikkaan.

### Aikuiset

Farmakokineettisissä tutkimuksissa ei ole todettu merkitseviä farmakokineettisiä eroja potilaiden ja terveiden henkilöiden välillä, kun munuaistoiminnassa ei ole eroja. Populaatiomalli, joka kehitettiin 79:ltä intra-abdominaalista infektiota tai keuhkokuumetta sairastavalta potilaalta saatujen tietojen pohjalta, osoitti, että sentraalivolyyymi on riippuvainen painosta ja puhdistuma kreatiniinipuhdistumasta ja iästä.

### Pediatriset potilaat

Farmakokineettikatutkimuksessa  $C_{max}$ -arvon osoitettiin olevan infektiota sairastavilla imeväisillä ja lapsilla 10 mg/kg:n annoksen jälkeen suurin piirtein sama kuin aikuisilla 500 mg:n annoksen jälkeen, 20 mg/kg:n annoksen jälkeen suurin piirtein sama kuin aikuisilla 1 000 mg:n annoksen jälkeen ja 40 mg/kg:n annoksen jälkeen suurin piirtein sama kuin aikuisilla 2 000 mg:n annoksen jälkeen. Vertailu osoitti farmakokinetiikan yhdenmukaisuuden annosten ja puoliintumisajan osalta arvojen vastatessa aikuisten arvoja kaikilla muilla paitsi nuorimmilla lapsilla (< 6 kuukauden ikäisillä  $t_{1/2}$  oli 1,6 h). Meropeneemin keskimääräiset puhdistumat olivat 5,8 ml/min/kg (6–12-vuotiailla), 6,2 ml/min/kg (2–5-vuotiailla), 5,3 ml/min/kg (6–23 kk:n ikäisillä) ja 4,3 ml/min/kg (2–5 kk:n ikäisillä).

Noin 60 % annoksesta erittyy virtsaan 12 tunnin kuluessa meropeneeminä ja 12 % metaboliittina. Meropeneemin pitoisuudet meningiittiä sairastavien lasten aivo-selkäydinnesteessä ovat noin 20 % senhetkisistä plasmapitoisuuksista, vaikkakin yksilöiden väliset erot ovat merkitseviä.

Meropeneemin farmakokinetiikan perusteella infektihoitoa tarvitsevilla vastasyntyneillä puhdistuma oli suurempi vastasyntyneillä, joiden kronologinen tai sikiöikä oli korkeampi, ja keskimääräinen puoliintumisaika oli 2,9 h. Monte Carlo -simulaatioon perustuva populaatiofarmakokinetiikkamalli osoitti, että *P. aeruginosan* kohdalla annostuksella 20 mg/kg 8 tunnin välein saavutettiin 60 %:n  $T > MIC$ -arvo 95 %:lla ennenaikaisista ja 91 %:lla täysiaikaisista vastasyntyneistä.

### Iäkkäät

Farmakokineettisissä tutkimuksissa terveillä iäkkäillä tutkittavilla (65–80-vuotiaita) on osoitettu plasmapuhdistuman pienenevän, mikä korreloi kreatiniinipuhdistuman ikään liittyvän pienenemisen ja muuten kuin munuaisteitse toteutuvan puhdistuman vähäisemmän pienenemisen kanssa. Annoksen

muuttaminen ei ole tarpeen iäkkäille potilaille lukuun ottamatta keskivaikeaa tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita (ks. kohta 4.2).

### 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Eläinkokeet viittaavat siihen, että munuaiset sietävät meropeneemiä hyvin. Histologisia viitteitä munuaistubulusvaurioista havaittiin hiirillä ja koirilla kerta-annoksen jälkeen vain  $\leq 2\ 000$  mg/kg:n annoksilla ja apinoilla 7 vuorokautta kestäneessä tutkimuksessa 500 mg/kg:n annoksilla.

Keskushermosto sietää yleensä meropeneemiä hyvin. Keskushermostovaikutuksia todettiin jyrsijöillä tehdyissä, akuuttia toksisuutta koskeneissa tutkimuksissa yli 1 000 mg/kg:n annoksilla.

Laskimoon annetun meropeneemin LD<sub>50</sub>-arvo on jyrsijöillä yli 2 000 mg/kg.

Enintään 6 kuukautta kestäneissä, toistuvaa altistusta koskeneissa tutkimuksissa havaittiin vain vähäisiä muutoksia, mm. punasoluarvojen pienenemistä koirilla.

Tavanomaisissa kokeissa ei havaittu mutageenisia vaikutuksia eikä lisääntymistoksisuutta (teratogeeniset vaikutukset mukaan lukien), kun meropeneemiä annettiin rotille enintään 750 mg/kg:n annoksilla ja apinoille enintään 360 mg/kg:n annoksilla.

Nuorilla eläimillä ei todettu täysikasvuisia eläimiä suurempaa herkkyyttä meropeneemille. Laskimoon annettava lääke muoto oli eläinkokeissa hyvin siedetty.

Meropeneemin ainoan metaboliitin toksisuus osoittautui eläinkokeissa samankaltaiseksi kuin meropeneemin.

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

Natriumkarbonaatti

### 6.2 Yhteensopimattomuudet

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

### 6.3 Kesto aika

2 vuotta

Käyttökuntoon saattamisen / Laimentamisen jälkeen:

*Bolusinjektion anto laskimoon*

Bolusinjektio liuos valmistetaan liuottamalla kuiva-aine injektionesteisiin käytettävään veteen niin, että loppupitoisuudeksi saadaan 50 mg/ml.

Injektionesteisiin käytettävällä vedellä käyttökuntoon saatettu lääke liuos on käytettävä välittömästi.

*Infuusion anto laskimoon*

Infuusioliuos valmistetaan liuottamalla kuiva-aine joko 9 mg/ml (0,9 %) NaCl-infuusionesteeseen tai 50 mg/ml (5 %) glukoosi-infuusionesteeseen niin, että loppupitoisuudeksi saadaan 1–20 mg/ml.

9 mg/ml (0,9 %) NaCl-infusionesteellä käyttökuntoon saatettu lääke liuos on käytettävä välittömästi. Liuoksen käyttökuntoon saattamisen aloittamisen ja infuusion laskimoon annon lopettamisen välinen aika saa olla enintään yksi tunti.

50 mg/ml (5 %) glukoosi-infusionesteellä käyttökuntoon saatettu lääke liuos on käytettävä välittömästi.

Käyttökuntoon saatettu liuos ei saa jäätyä.

#### **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Käyttökuntoon saatetun, laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

#### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkauskoot)**

Meropenem Qilu 500 mg

Tyypin I lasista valmistettu 20 ml:n injektio pullo, jossa on butyylikumitulppa ja joka on suljettu alumiini-polypropeenikorkilla.

Meropenem Qilu 1 g

Tyypin I lasista valmistettu 30 ml:n injektio pullo, jossa on butyylikumitulppa ja joka on suljettu alumiini-polypropeenikorkilla.

Lääkevalmiste on saatavilla 1:n ja 10 injektio pullon pakkauksissa.

Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä.

#### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

##### Injektio

Bolusinjektiona laskimoon annettava meropeneemi saatetaan käyttökuntoon liuottamalla se steriiliin injektio nesteisiin käytettävään veteen.

##### Infuusio

Infusiona laskimoon annettava meropeneemi saatetaan käyttökuntoon liuottamalla se suoraan 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi- tai 50 mg/ml (5 %) glukoosi-infusionesteeseen.

Kukin injektio pullo on tarkoitettu vain kertakäyttöön.

Valmisteen käyttökuntoon saattamisessa ja annossa on noudatettava tavanomaista aseptiikkaa.

Liuosta on ravistettava ennen käyttöä.

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

QILU PHARMA SPAIN S.L.

Paseo de la Castellana 40, planta 8

28046 Madrid

Espanja

**8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

Meropenem Qilu 500 mg: MTnr: 39812

Meropenem Qilu 1 g: MTnr: 39814

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

20-01-2023

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

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

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje injektionsflaska innehåller 1 g meropenem (som meropenemtrihydrat).

#### Hjälpämne med känd effekt

500 mg: 45 mg (2 mmol) natrium per injektionsflaska.  
1 g: 90 mg (4 mmol) natrium per injektionsflaska.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning  
Vitt till ljusgult kristallint pulver.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### **Terapeutiska indikationer**

Meropenem Qilu är indicerat för behandling av följande infektioner hos vuxna och barn i åldern 3 månader och äldre (se avsnitt 4.4 och 5.1)

- Allvarlig pneumoni, inklusive sjukhusförvärd och ventilatorassocierad pneumoni.
- Bronkopulmonära infektioner vid cystisk fibros.
- Komlicerade urinvägsinfektioner.
- Komlicerade intra-abdominella infektioner.
- Intra- och postpartuminfektioner.
- Komlicerade infektioner i hud- och mjukdelar.
- Akut bakteriell meningit.

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

Behandling av patienter med bakteriemi som uppstår i samband med, eller misstänks vara associerad med, någon av ovanstående infektioner.

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

#### **4.2 Dosering och administreringsätt**

##### Dosering

Tabellerna nedan ger generella doseringsrekommendationer.

Dosen av meropenem som administreras och behandlingstiden bestäms med hänsyn till typ av behandlad infektion, inklusive svårighetsgrad och kliniskt svar.

En dos på upp till 2 g tre gånger dagligen hos 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*, *Acinetobacter* spp.), eller mycket allvarliga infektioner.

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

#### Vuxna och ungdomar

Infektion	Dos som ska ges var 8:e timme
Allvarlig pneumoni inklusive sjukhusförvärd och ventilatorassocierad pneumoni	500 mg eller 1 g
Bronkopulmonära infektioner vid cystisk fibros	2 g
Komplicerade urinvägsinfektioner	500 mg eller 1 g
Komplicerade intraabdominala infektioner	500 mg eller 1 g
Intra- och postpartuminfektioner	500 mg eller 1 g
Komplicerade infektioner i hud- och mjukdelar	500 mg eller 1 g
Akut bakteriell meningit	2 g
Behandling av febrila neutropena patienter	1 g

Meropenem ges vanligen som intravenös infusion under cirka 15 till 30 minuter (se avsnitt 6.2, 6.3 och 6.6).

Alternativt kan doser på upp till 1 g ges som en intravenös bolusinjektion under cirka 5 minuter. Det finns begränsad erfarenhet beträffande tolerabilitet för att stödja administrering 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.

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

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

Det finns inga etablerade dosrekommendationer till patienter som får peritonealdialys.

#### Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering är nödvändig hos patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4).

#### Dosering till 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 tolerabiliteten för meropenem hos barn under 3 månader har inte fastställts och optimala doseringar är inte identifierade. Det finns emellertid begränsade farmakokinetisk information som tyder på att 20 mg/kg var 8:e timme kan vara en lämplig dosering (se avsnitt 5.2).

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

Rekommenderad doseringsregim framgår av följande tabellen:

Infektion	Dos som ska administreras var 8:e timme
Allvarlig pneumoni inklusive sjukhusförvärd och ventilatorassocierad pneumoni	10 eller 20 mg/kg
Bronkopulmonära infektioner vid cystisk fibros	40 mg/kg
Komplicerade urinvägsinfektioner	10 eller 20 mg/kg
Komplicerade intraabdominella infektioner	10 eller 20 mg/kg
Komplicerade infektioner i hud- och mjukdelar	10 eller 20 mg/kg
Akut bakteriell meningit	40 mg/kg
Behandling av febrila neutropena patienter	20 mg/kg

*Barn över 50 kg kroppsvikt*

Vuxendos ska ges.

Erfarenhet saknas hos barn med nedsatt njurfunktion.

#### Administreringssätt

För intravenös användning.

Efter beredning/spädning ges Meropenem Qilu vanligen som intravenös infusion under cirka 15 till 30 minuter (se avsnitt 6.2, 6.3 och 6.6). Alternativt kan doser på upp till 20 mg/kg ges som intravenös bolusinjektion under cirka 5 minuter. Det finns begränsad information beträffande tolerabilitet för att stödja administrering av doser på 40 mg/kg till barn som intravenös bolusinjektion.

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

### **4.3 Kontraindikationer**

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

Överkänslighet mot andra substanser av karbapenemtyp.

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

### **4.4 Varningar och försiktighet**

Valet av meropenem för behandling av en 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 förskrivare.

#### Överkänslighetsreaktioner

Som med alla betalaktamantibiotika har allvarliga och i enstaka fall fatala överkänslighetsreaktioner rapporterats (se avsnitt 4.3 och 4.8).

Patienter som tidigare visat överkänslighet mot karbapenemer, penicilliner eller andra betalaktamantibiotika kan också vara överkänsliga mot meropenem. Före insättning av meropenem

ska noggrann undersökning göras med avseende på tidigare överkänslighetsreaktioner mot betalaktamantibiotika.

Om en svår allergisk reaktion inträffar ska läkemedlet sättas ut och lämpliga åtgärder vidtas.

Allvarliga hudbiverkningar (SCAR), såsom Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toxisk epidermal nekrolys (TEN), läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS), erythema multiforme (EM) och akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP) har rapporterats hos patienter som fått meropenem (se avsnitt 4.8). Vid eventuella tecken eller symtom som tyder på sådana reaktioner, ska meropenem sättas ut omedelbart och alternativ behandling övervägas.

#### Antibiotikarelaterad kolit

Antibiotikarelaterad kolit och pseudomembranös kolit har rapporterats för nästan alla antibiotika inklusive meropenem, de kan variera i svårighetsgrad från mild till livshotande. Därför är det viktigt att överväga denna diagnos hos patienter som får diarré i samband med administrering av meropenem eller senare (se avsnitt 4.8).

Utsättande av meropenem och specifik behandling mot *Clostridium difficile* bör övervägas. Läkemedel som hämmar peristaltiken ska inte ges.

#### Kramper

Kramper har rapporterats i sällsynta fall under behandling med karbapenemer, inklusive meropenem (se avsnitt 4.8).

#### 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 4.8).

Användning hos patienter med leversjukdom: för patienter med underliggande leversjukdom ska leverfunktionen monitoreras under behandlingen med meropenem. Ingen dosjustering är nödvändig (se avsnitt 4.2).

#### Serokonversion vid direkt antiglobulintest (Coombs test)

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

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

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

#### Meropenem Qilu innehåller natrium.

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

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

### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Inga specifika interaktionsstudier med andra läkemedel än probenecid har utförts.

Probenecid konkurrerar med meropenem vad gäller aktiv tubulär sekretion och hämmar därför den renala utsöndringen av meropenem med ökade eliminationshalveringstid och plasmakoncentrationen 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 av denna mekanism.

Sänkningar av valproinsyras blodnivåer på upp till 60-100 % efter två dagars samtidig behandling med karbapenemer har rapporterats. På grund av den snabbt insättande effekten och stora sänkningen är samtidig behandling med valproinsyra/natriumvalproat/valpromid med karbapenemer inte hanterbar och ska därför undvikas (se avsnitt 4.4).

#### Orala antikoagulantia

Samtidig administrering av antibiotika och warfarin kan förhöga 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 Normalized Ratio) är svårt att bedöma. Det rekommenderas att INR kontrolleras ofta under och strax efter samtidig behandling med antibiotika och orala antikoagulantia.

#### Pediatrik population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

#### Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från användningen av meropenem i gravida kvinnor.

Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

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

#### Amning

Det har rapporterats att små mängder av meropenem utsöndras i bröstmjolk. Meropenem ska inte användas under amning såvida inte den potentiella nyttan för modern rättfärdigar den potentiella risken för barnet.

### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Inga studier avseende förmågan att framföra fordon och använda maskiner har utförts. Vid framförande av fordon eller användning av maskiner ska dock hänsyn tas till att huvudvärk, parestesier och kramper har rapporterats för meropenem.

### **4.8 Biverkningar**

#### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

I en genomgång av 4 872 patienter med 5 026 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 laboratoriva avvikelserna var trombocytos (1,6 %) och ökade leverenzymmer (1,5-4,3 %).

#### Biverkningstabel

I tabellen nedan listas alla biverkningar enligt organklass och frekvens:

mycket vanliga ( $\geq 1/10$ );

vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $<1/10$ );

mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $<1/100$ );

sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $<1/1\ 000$ );

mycket sällsynta ( $<1/10\ 000$ );

ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

**Tabell 1**

<b>Organklass</b>	<b>Frekvens</b>	<b>Biverkning</b>
Infektioner och infestationer	Mindre vanliga	svampöverväxt i munhåla och underliv
Blodet och lymf systemet	Vanliga	trombocytemi
	Mindre vanliga	agranulocytos, hemolytisk anemi, trombocytopeni, neutropeni, leukopeni, eosinofili
Immunsystemet	Mindre vanliga	anafylaxi (se avsnitt 4.3 och 4.4), angioödem
Psykiska störningar	Sällsynta	delirium
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	huvudvärk
	Mindre vanliga	parestesier
	Sällsynta	kramper (se avsnitt 4.4)
Magtarmkanalen	Vanliga	diarré, buksmärta, kräkningar, illamående
	Mindre vanliga	antibiotika-relaterad kolit (se avsnitt 4.4)
Lever och gallvägar	Vanliga	stegring av serumtransaminaser, alkaliska fosfataser i blodet, laktat dehydrogenas
	Mindre vanliga	ökad bilirubin i blodet
Hud och subkutan vävnad	Vanliga	hudutslag, klåda
	Mindre vanliga	toxisk epidermal nekrolys, Stevens Johnson syndrom, erytema multiforme (se avsnitt 4.4), urtikaria
	Ingen känd frekvens	läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom, akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP) (se avsnitt 4.4)
Njurar och urinvägar	Mindre vanliga	förhöjdt serumkreatinin, förhöjt serumurea
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanliga	inflammation, smärta
	Mindre vanliga	tromboflebit, smärta vid injektionsstället

Pediatrisk population

Meropenem är godkänt för barn över 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. Hälsa- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea Biverkningsregistret

## 4.9 Överdoser

Relativ överdosering kan vara möjlig hos patienter med nedsatt njurfunktion om dosen inte justeras som beskrivet i avsnitt 4.2. Den begränsade erfarenheten av meropenem som erhållits sedan godkännande för försäljning visar att biverkningar som kan uppkomma till följd av överdosering, överensstämmer med biverkningsprofilen beskriven i avsnitt 4.8. Dessa biverkningar är i allmänhet av mild karaktär och upphör vid utsättning eller dosreduktion. Symtomatisk behandling ska övervägas.

Hos patienter med normal njurfunktion elimineras meropenem snabbt via njurarna.

Meropenem och dess metaboliter kan elimineras med hemodialys.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: antibakteriella medel för systemiskt bruk, karbapenemer,  
ATC-kod: J01DH02

#### Verkningsmekanism

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

#### Farmakokinetisk/farmakodynamisk (PK/PD) relation

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 plasmakoncentrationerna överskred MIC för de infekterande organismerna under ca 40 % av doseringsintervallet. Detta mål har inte etablerats kliniskt.

#### Resistensmekanism

Bakteriers resistens mot meropenem orsakas av: (1) minskad permeabilitet av det yttre membranet hos gramnegativa bakterier (på grund av minskad produktion av kanaler) (2) minskad affinitet PBP'er (3) ökat uttryck av efflux-pumpkomponenter och (4) produktion av betalaktamaser som kan hydrolysera karbapenemer.

Lokaliserade kluster av infektioner på grund av karbapenem-resistenta organismer har rapporterats inom Europeiska unionen.

Det finns ingen målbaserad korsresistens mellan meropenem och substanser från kinolon, aminoglykosid, makrolid eller tetracyclinklasserna. Mikroorganismer kan emellertid uppvisa resistens mot mer 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 (2022-01-01, v 12.0)

Organism	Känslighet (K) (mg/l)	Resistens (R) (mg/l)
<i>Enterobacterales</i> (andra indikationer än meningit)	$\leq 2$	$> 8$
<i>Enterobacterales</i> (meningit)	$\leq 2$	$> 2$

Organism	Känslighet (K) (mg/l)	Resistens (R) (mg/l)
<i>Pseudomonas</i> spp. (andra indikationer än meningit)	≤2	> 8
<i>Pseudomonas</i> spp. (meningit)	≤2	> 2
<i>Acinetobacter</i> spp. (andra indikationer än meningit)	≤2	> 8
<i>Acinetobacter</i> spp. (meningit)	≤2	> 2
<i>Staphylococcus</i> spp.	Fotnot <sup>1</sup>	Fotnot <sup>1</sup>
<i>Enterococcus</i> spp.	-	-
Streptococcus grupper A, B, C och G	Fotnot <sup>2</sup>	Fotnot <sup>2</sup>
<i>Streptococcus pneumonia</i> spp. (andra indikationer än meningit)	≤2	> 2
<i>Streptococcus pneumonia</i> (meningit)	≤0,25	> 0,25
Viridans grupp streptokocker	≤2	> 2
<i>Haemophilus influenza</i> (andra indikationer än meningit)	≤2	> 2
<i>Haemophilus influenza</i> (meningit)	≤0,25	> 0,25
<i>Moraxella catarrhalis</i> <sup>3</sup>	<2	> 2
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Otillräckliga data	Otillräckliga data
<i>Neisseria meningitidis</i> <sup>3,4</sup>	0,25	0,25
<i>Bacteroides</i> spp.	≤1	>1
<i>Prevotella</i> spp.	≤0,25	> 0,25
<i>Fusobacterium necrophorum</i>	≤0,03	> 0,03
<i>Clostridium perfringens</i>	≤0,125	> 0,125
<i>Cutibacterium acnes</i>	≤0,125	> 0,125
<i>Listeria monocytogenes</i>	≤0,25	> 0,25
<i>Aerococcus sanguinicola</i> och <i>urinae</i>	≤0,25	> 0,25
<i>Kingella kingae</i>	≤0,03	> 0,03
<i>Achromobacter xylosoxidans</i>	≤1	> 4
<i>Vibrio</i> spp.	≤0,5	> 0,5
<i>Bacillus</i> spp	≤0,25	> 0,25
<i>Burkholderia pseudomallei</i>	<2	> 2
Icke-artsrelaterade brytpunkter	≤2	> 8

<sup>1</sup> Stafylokockers känslighet för karbapenemer härleds från cefoxitinkänsligheten.

<sup>2</sup> Känsligheten hos streptokockgrupperna A, B, C och G för karbapenemer härleds från bensylpenicillinkänsligheten.

<sup>3</sup> Icke-känsliga isolat är sällsynta eller ännu inte rapporterade. Identifierings- och antimikrobiella känslighetstestresultatet på ett sådant isolat måste bekräftas och isolatet skickas till ett referenslaboratorium.

<sup>4</sup> Brytpunkter för allvarliga *N. meningitidis* systemiska infektioner (meningit med eller utan septikemi) har endast bestämts för meropenem.

Prevalensen 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 över listade patogener är härledd från klinisk erfarenhet och terapeutiska riktlinjer.

#### Vanliga känsliga arter

#### Gram-positiva aerober

*Enterococcus faecalis*<sup>s</sup>

*Staphylococcus aureus* (meticillinkänslig)<sup>†</sup>

*Staphylococcus* species (meticillinkänslig ) inklusive *Staphylococcus epidermidis*

*Streptococcus agalactiae* (Grupp B)

*Streptococcus milleri* grupp (*S. anginosus*, *S. constellatus*, och *S. intermedius*)

*Streptococcus pneumoniae*

## *Streptococcus pyogenes* (Grupp A)

### Gram-negativa aerober

*Citrobacter freundii*  
*Citrobacter koseri*  
*Enterobacter aerogenes*  
*Enterobacter cloacae*  
*Escherichia coli*  
*Haemophilus influenzae*  
*Klebsiella oxytoca*  
*Klebsiella pneumoniae*  
*Morganella morganii*  
*Neisseria meningitidis*  
*Proteus mirabilis*  
*Proteus vulgaris*  
*Serratia marcescens*

### Gram-positiva anaerober

*Clostridium perfringens*  
*Peptoniphilus asaccharolyticus*  
*Peptostreptococcus* arter (inklusive *P. micros*, *P. anaerobius*, *P. magnus*)

### Gram-negativa anaerober

*Bacteroides caccae*  
*Bacteroides fragilis* grupp  
*Prevotella bivia*  
*Prevotella disiens*

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

#### Gram-positiva aerober

*Enterococcus faecium*<sup>§†</sup>

#### Gram-negativa aerober

*Acinetobacter* arter  
*Burkholderia cepacia*  
*Pseudomonas aeruginosa*

### Naturligt resistenta organismer

#### Gram-negativa aerober

*Stenotrophomonas maltophilia*  
*Legionella* arter

### Andra mikroorganismer

*Chlamydophila pneumoniae*  
*Chlamydophila psittaci*  
*Coxiella burnetii*  
*Mycoplasma pneumoniae*

§ Arter som visar naturlig mellankänslighet

‡ Alla meticillinresistenta stafylokocker är resistenta mot meropenem

† Resistensgrad  $\geq 50\%$  i ett eller flera EU-länder.

### Glanders och melioidos:

Human användning av meropenem baseras på känslighetsdata *in vitro* av för *B. mallei* och *B. pseudomallei* och på begränsade humandata. Behandlande läkare bör hänvisa till nationella och/eller internationella konsensusdokument angående behandling av glanders och melioidos.

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Den genomsnittliga plasmahalveringstiden hos friska försökspersoner är cirka 1 timme; genomsnittlig distributionsvolym är cirka 0,25 l/kg (11-27 l) 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 µg/ml, motsvarande värden på AUC var 39,3, 62,3 och 153 µg.h/ml. Efter infusion under 5 minuter är uppmättes  $C_{max}$ -värden på 52 och 112 µg/ml efter 500 mg respektive 1000 mg doser. Vid upprepade doser var 8 timme till försökspersoner med normal njurfunktion sker ingen ackumulering av meropenem.

En studie på 12 patienter där meropenem 1000 mg administrerades var 8 timme postoperativt efter intraabdominala infektioner visade en  $C_{max}$  och halveringstid jämförbara med friska försökspersoner men en större distributionsvolym på 27 liter.

### Distribution

Den genomsnittliga plasmaproteinbindningen av meropenem var ca 2 % och var oberoende av koncentration. Efter snabb administrering (5 minuter eller kortare) är farmakokinetiken biexponentiell men detta är mycket mindre uppenbart efter 30 minuters infusion. Meropenem har visats penetrera väl till kroppsvätskor och vävnader: inklusive lunga, bronkialsekret, galla, cerebrospinalvätska, gynekologiska vävnader, hud, fascia, muskler och peritonealexudat.

### Metabolism

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

### Eliminering

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

### Njurinsufficiens

Njurinsufficiens resulterar i högre plasma AUC och längre halveringstid för meropenem. Det uppmättes AUC-ökningar på 2,4 gånger hos patienter med måttlig insufficiens (CrCL 33-74 ml/min), 5 gånger vid svår insufficiens (CrCL 4-23 ml/min) och 10 gånger vid hemodialys (CrCL <2 ml/min) jämfört med friska försökspersoner (CrCL >80 ml/min). AUC för den mikrobiologiskt inaktiva ringöppna metaboliten var också betydligt förhöjd hos patienter med nedsatt njurfunktion. Dosjustering rekommenderas till patienter med måttligt till svårt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2).

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

### Leverinsufficiens

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

### Vuxna

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<sub>1/2</sub> 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 4.2).

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Djurstudier tyder på att meropenem tolereras väl av njurarna. Histologiska fynd på renal tubulär skada sågs hos möss och hundar först vid doser på 2000 mg/kg och däröver efter en singeldos-administrering och hos apor vid 500 mg/kg i en 7-dagars studie.

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

Den intravenösa 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.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Natriumkarbonat

### **6.2 Inkompatibiliteter**

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

### **6.3 Hållbarhet**

2 år

Efter beredning/spädning:

#### *Administrering av intravenös bolusinjektion*

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

Beredd lösning av läkemedlet i vatten för injektionsvätskor ska användas omedelbart.

#### *Administrering av intravenös infusion*

En lösning för infusion bereds genom att lösa pulvret antingen i natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusionsvätska, lösning eller glukos 50 mg/ml (5%) infusionsvätska, lösning till en slutlig koncentration på 1 till 20 mg/ml.

Beredd lösning av läkemedlet i natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusionsvätska, lösning ska användas omedelbart. Tidsintervallet mellan början av beredningen och slutet av intravenös infusion bör inte överstiga en timme.

Beredd lösning av läkemedlet i glukos 50 mg/ml (5 %) infusionsvätska, lösning ska användas omedelbart.

Den beredda lösningen får ej frysas.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning och spädning finns i avsnitt 6.3.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Meropenem Qilu 500 mg:

20 ml Typ 1-glas injektionsflaska med butylgummipropp och förseglad med en aluminiumpolypropenlock.

Meropenem Qilu 1 g:

30 ml Typ 1-glas injektionsflaska med butylgummipropp och förseglad med en aluminiumpolypropenlock.

Läkemedlet tillhandahålls i förpackningar innehållande 1 eller 10 injektionsflaskor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

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

#### Injektion

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

#### Infusion

För intravenös infusion av meropenem kan injektionsflaskor beredas direkt med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) eller glukos 50 mg/ml (5 %) 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.

**7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

QILU PHARMA SPAIN S.L.  
Paseo de la Castellana 40, planta 8,  
28046 Madrid,  
Spanien

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

500 mg: 39812  
1 g: 39814

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE GODKÄNNANDE**

<Kompletteras nationellt>

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

20-01-2023