

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Merocarb 1 g injektio-/infuusiokuiva-aine, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektio- tai infuusiopullo sisältää meropeneemitrihydraattia vastaten 1 g vedetöntä meropeneemia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan

Yksi injektio- tai infuusiopullo sisältää 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

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

- Vaikea keuhkokuume, mukaan lukien sairaalassa saatu ja hengityslaitteen käyttöön liittyvä keuhkokuume;
- Kystiseen fibroosiin liittyvät keuhkoputken- ja keuhkotulehdukset;
- Komplisoituneet virtsatietulehdukset;
- Komplisoituneet intra-abdominaaliset infektiot;
- Synnytyksen aikaiset ja jälkeiset infektiot;
- Komplisoituneet ihon ja pehmytkudoksen infektiot;
- Akuutti bakteerimeningiitti.

Merocarbia voidaan käyttää hoidettaessa kuumeisia neutropeenisiä potilaita, joiden kuumeen epäillään johtuvan bakteeri-infektiosta.

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

Bakteerilääkkeiden tarkoituksenmukaista käyttöä koskevat viralliset ohjeet on huomioitava.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Tavalliset annossuositukset on esitetty alla olevissa taulukoissa.

Käytettävän meropeneemi-annoksen ja hoidon keston määrittelyssä tulee ottaa huomioon hoidettava infektio-tyyppi, infektion vaikeusaste ja potilaan kliininen vaste.

Joidenkin infektio-tyyppien hoidossa, kuten vähemmän herkkien bakteerilajien (esimerkiksi *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp.) aiheuttamien infektioiden tai hyvin vaikeiden infektioiden hoidossa, annos 2 grammaan 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
Vaikea keuhkokuume mukaan lukien sairaalassa saatu ja hengityslaitteen käyttöön liittyvä keuhkokuume	500 mg tai 1 g
Kystiseen fibroosiin liittyvät keuhkoputken- ja keuhkotulehdukset	2 g
Komplisoituneet virtsatietulehdukset	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 grammaan asti voidaan antaa laskimonsisäisenä kerta-annoksena noin 5 minuutin aikana. 2 gramman annoksen laskimonsisäisen kerta-annoksen käytöstä aikuisilla on saatavilla vain vähän turvallisuustietoja.

Munuaisten vajaatoiminta

Aikuisilla ja nuorilla, joiden kreatiniinipuhdistuma on alle 51 ml/min, tulee annosta pienentää alla olevan taulukon mukaisesti. Näiden annossuositusten soveltamisesta 2 gramman yksikköannokseen on saatavilla vain vähän tietoa.

Kreatiniinipuhdistuma (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 meropeneemiannos tulee antaa hemodialyysihoidon jälkeen.

Peritoneaalidialyysia saaville potilaille ei ole tiedossa annossuosituksia.

Maksan vajaatoiminta

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

Äkkäät potilaat

Annosta ei tarvitse muuttaa äkkäillä potilailla, joiden munuaistoiminta on normaali tai kreatiniinipuhdistuma on yli 50 ml/min.

Pediatriset potilaat

Alle 3 kuukauden ikäiset

Meropeneemin tehoa ja turvallisuutta alle 3 kuukauden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu eikä parasta annosteluohjelmaa ole määritetty. Rajallisten farmakokineettisten tietojen perusteella annos 20 mg/kg 8 tunnin välein saattaa kuitenkin olla sopiva (ks. kohta 5.2).

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

Suosittelun annos on esitetty alla olevassa taulukossa:

Infektio	Annos 8 tunnin välein
Vaikea keuhkokuume mukaan lukien sairaalassa saatu ja hengityslaitteen käyttöön liittyvä keuhkokuume	10 tai 20 mg/kg
Kystiseen fibroosiin liittyvät keuhkoputken- ja keuhkotulehdukset	40 mg/kg
Komplisoituneet virtsatietulehdukset	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 bakteerimeningiitti	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

Merocarbina 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 kerta-annoksena noin 5 minuutin aikana. 40 mg/kg annoksen laskimonsisäisen kerta-annoksen käytöstä lapsilla on saatavilla vain vähän turvallisuustietoja.

Katso kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon ja laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Yliherkkyys jollekin muulle karbapeneemisukuiselle antibiootille.

Vaikea yliherkkyys (esimerkiksi anafylaktinen reaktio, vakava ihoreaktio) jollekin muuntyyppiselle beetalaktaamiantibiootille (esimerkiksi penisilliini tai kefalosporiini).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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

Enterobakteerien, *Pseudomonas aeruginosan* ja *Acinetobacter* spp:n resistenssi

Enterobakteerien, Pseudomonas aeruginosan ja *Acinetobacter* spp:n resistenssi vaihtelee Euroopan unionin alueella. Lääkettä määrävän henkilön on otettava huomioon näiden bakteerien penemiresistenssin yleisyyttä koskevat paikalliset tiedot.

Yliherkkyysreaktiot

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 potilaalla ilmenee vakava allerginen reaktio, meropeneemihoido on lopetettava ja tarvittaviin toimenpiteisiin on ryhdyttävä.

Meropeneemia saaneilla potilailla on raportoitu vaikeita ihoreaktioita, kuten Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi, lääkkeeseen liittyvä yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä, erythema multiforme ja akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi (ks. kohta 4.8). Jos potilaalla on merkkejä tai oireita näistä reaktioista, meropeneemihoido tulee lopettaa heti ja vaihtoehtoista hoitoa on harkittava.

Antibiottihoitoon liittyvä suolitulehdus

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

Epileptiset kohtaukset

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

Maksan toiminnan seuranta

Maksan toimintaa tulee seurata tarkasti meropeneemihoidon aikana maksatoksisuusriskin vuoksi (maksan toimintahäiriö, johon liittyy kolestaasi ja sytolyysi) (ks. kohta 4.8). Potilailla, joilla on jo entuudestaan maksasairauksia, maksan toimintaa on tarkkailtava meropeneemihoidon aikana. Annosta ei tarvitse muuttaa (ks. kohta 4.2).

Suoran antiglobuliinikokeen (Coombsin kokeen) serokonversio

Meropeneemihoito saattaa aiheuttaa positiivisen tuloksen suorassa tai epäsuorassa Coombsin kokeessa.

Samanaikainen käyttö valproaatin/natriumvalproaatin/valpromidin kanssa

Meropeneemin ja valproaatin, natriumvalproaatin tai valpromidin samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.5).

Merocarb sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää 90 mg natriumia per injektioampulli, mikä vastaa 4,5 %:a Maailman terveysjärjestön (WHO) suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäisaannista aikuisille. Tämän lääkevalmisteen enimmäisvuorokausiannos vastaa 27 % (540 mg) WHO:n suosittelemasta natriumin päivittäisestä enimmäisaannista. Tämä katsotaan suureksi natriummääräksi. Tämä on otettava huomioon erityisesti potilailla, jotka noudattavat vähäsuolaista ruokavaliota.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Erityisiä yhteisvaikutustutkimuksia probenesidiä lukuun ottamatta ei ole tehty.

Probenesidi kilpailee meropeneemin kanssa aktiivisesta tubuluserityksestä ja estää näin ollen meropeneemin erittymistä munuaisten kautta ja siten pidentää meropeneemin puoliintumisaikaa ja lisää 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 pienentymistä on raportoitu, kun valproaattia on käytetty samanaikaisesti karbapeneemien kanssa. Tällöin valproaattipitoisuuksien on havaittu pienenevän 60-100 % noin kahden vuorokauden aikana. Yhteisvaikutuksen nopeasta alkamisesta ja pitoisuuksien pienentymisen suuruudesta johtuen valproaatin/natriumvalproaatin/valpromidin ja karbapeneemien samanaikaista käyttöä ei pidetä hallittavissa olevana ja sitä tulee välttää (ks. kohta 4.4).

Suun kautta otettavat antikoagulantit

Samanaikainen antibioottien ja varfariinin käyttö saattaa lisätä varfariinin hyytymistä estävää vaikutusta. Suun kautta annettavien antikoagulanttien, mukaan lukien varfariinin, hyytymistä estävien vaikutusten lisääntymisestä on tehty useita ilmoituksia, kun niitä on annettu samanaikaisesti bakteerilääkkeitä saaville potilaille. Riski saattaa vaihdella taustalla olevan infektion, potilaan iän ja yleiskunnon mukaan niin, että antibiootin osuutta INR-arvon nousuun on vaikea arvioida. INR-arvon

tiheä seuranta on suositeltavaa, kun valmistetta annetaan yhdessä suun kautta otettavan antikoagulantin kanssa ja pian antamisen jälkeen.

Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Meropeneemin käytöstä raskaana olevilla naisilla on vain vähän tai ei lainkaan tietoja. Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria eikä epäsuoria haitallisia vaikutuksia lisääntymiseen (ks. kohta 5.3).

Varmuuden vuoksi meropeneemin käyttöä on suositeltavaa välttää raskauden aikana.

Imetys

Pieniä määriä meropeneemiä on ilmoitettu erittyvän ihmisen äidinmaitoon. Meropeneemiä ei tule käyttää imettäville naisille, ellei odotettu hyöty äidille ole suurempi kuin lapsen mahdollisesti kohdistuva riski.

Hedelmällisyys

Meropeneemin vaikutusta ihmisen lisääntymiseen ei ole tutkittu. Eläinkokeissa meropeneemillä ei ole havaittu haitallisia vaikutuksia hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn ei ole tehty. Meropeneemi saattaa aiheuttaa päänsärkyä, parestesiaa ja kouristuksia, joten ajaessa ja koneita käytettäessä on noudatettava varovaisuutta.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Tarkasteltaessa 4 872 potilasta, joilla oli yhteensä 5 026 hoitoaltistusta meropeneemille, yleisimmät meropeneemiin liittyvät haittavaikutukset olivat ripuli (2,3 %), ihottuma (1,4 %), pahoinvointi tai oksentelu (1,4 %) ja pistoskohdassa esiintyvä tulehdus (1,1 %). Yleisimmät laboratoriokokein havaitut meropeneemiin liittyvät haittavaikutukset olivat trombosytoosi (1,6 %) ja maksaentsyymien kohoaminen (1,5-4,3 %).

Haittavaikutusriskien taulukko

Seuraavassa taulukossa haittavaikutukset esitetään elinjärjestelmäluokituksen ja esiintymistiheyden mukaan: 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 (saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Haittavaikutukset esitetään kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan laskevassa järjestyksessä.

Elinjärjestelmä	Esiintymistiheys	Tapahtuma
Infektiot	Melko harvinainen	Suun ja emättimen hiivatulehdus
Veri ja imukudos	Yleinen	Trombosytoosi
	Melko harvinainen	Agranyloosytoosi, hemolyyttinen anemia, trombosytopenia, neutropenia, leukopenia, eosinofilia
Immuunijärjestelmä	Melko harvinainen	Anafylaksia (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	Antibioottihoitoon liittyvä suolitulehdus (ks. kohta 4.4.)
Maksa ja sappi	Yleinen	Transaminaasiarvojen, alkalisen fosfataasin ja laktaattidehydrogenaasin kohoaminen
	Melko harvinainen	Kohonnut veren bilirubiini
Iho ja ihonalainen kudus	Yleinen	Ihottuma, kutina
	Melko harvinainen	Toksinen epidermaalinen nekrolyysi, Stevens-Johnsonin oireyhtymä, erythema multiforme (ks. kohta 4.4), nokkosihottuma
	Tuntematon	Lääkkeeseen liittyvä yleisoireinen eosinofiilinen reaktio, akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi (ks. kohta 4.4)
Munuaiset ja virtsatiet	Melko harvinainen	Kohonnut veren kreatiniinipitoisuus, kohonnut veren ureapitoisuus
Yleisoireet ja pistoskohdan reaktiot	Yleinen	Tulehdus, kipu
	Melko harvinainen	Tromboflebiitti, pistoskohdan kipu

Pediatriset potilaat

Meropeneemillä on myyntilupa yli 3 kuukauden ikäisille lapsille. Saatavilla olevan vähäisen tiedon perustella lääkevalmiste ei ole todettu lisäävän haittavaikutusten riskiä lapsilla. Kaikki vastaanotetut ilmoitukset vastasivat aikuisväestössä havaittuja tapahtumia.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta 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 jälkeen. Oireenmukaista hoitoa on harkittava.

Terveillä henkilöillä valmiste eliminoituu nopeasti munuaisten kautta.

Meropeneemi ja sen metaboliitti eliminoituvat hemodialyysissä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: systeemisesti vaikuttavat bakteerilääkkeet, karbapeneemit, ATC-koodi: J01DH02

Vaikutusmekanismi

Meropeneemi tappaa bakteereja estämällä grampositiivisten ja gramnegatiivisten bakteerien bakteerisolun seinämän synteesiä sitoutumalla penisilliiniä sitoviin proteiineihin (PBP).

Farmakokineettinen/farmakodynaaminen suhde (PK/PD)

Kuten muillakin beetalaktaamiantibiooteilla, on osoitettu, että aika, jolloin meropeneemin pitoisuudet ylittävät pienimmän bakteerien kasvua estävän pitoisuuden ($T > MIC$), korreloi parhaiten tehon kanssa. Prekliinisissä malleissa meropeneemi oli aktiivinen, kun sen pitoisuudet plasmassa ylittivät infektoivien organismien MIC-arvot noin 40 prosentilla annosteluvälistä. Tätä tavoitetta ei ole kliinisesti osoitettu.

Resistenssi

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

Karbapeneemiresistenteistä bakteereista johtuneita paikallisia infektiokeskittymiä on raportoitu Euroopan Unionin alueella.

Meropeneemin ja kinolonien, aminoglykosidien, makrolidien ja tetrasykliinien ryhmiin kuuluvien aineiden välillä ei ole kohteeseen perustuvaa ristiresistenssiä. Bakteerit voivat kuitenkin olla resistenttejä useammalle kuin yhdelle bakteerilääkeryhmälle, kun kyseessä olevaan resistenssimekanismiin liittyy läpäisemättömyys tai efflux-pumppu(ja).

Raja-arvot

EUCAST:n (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) kliiniset MIC-testauksen raja-arvot esitetään seuraavassa taulukossa.

EUCAST:n kliiniset MIC-raja-arvot meropeneemille (2013-02 11, v 3.1)

Organismi	Herkkä (S) (mg/l)	Resistentti (R) (mg/l)
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 2	> 8
<i>Pseudomonas</i> spp.	≤ 2	> 8
<i>Acinetobacter</i> spp.	≤ 2	> 8
<i>Streptococcus</i> -ryhmät A, B, C ja G	ks. alla kohta 6	ks. alla kohta 6
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹	≤ 2	> 2
<i>Viridans</i> -ryhmän streptokokit ²	≤ 2	> 2
<i>Enterococcus</i> spp.	--	--
<i>Staphylococcus</i> spp.	ks. alla kohta 3	ks. alla kohta 3
<i>Haemophilus influenzae</i> ^{1, 2} ja <i>Moraxella catarrhalis</i> ²	≤ 2	> 2
<i>Neisseria meningitidis</i> ^{2, 4}	≤ 0,25	> 0,25
Grampositiiviset anaerobit, paitsi <i>Clostridioides difficile</i>	≤ 2	> 8
Grampositiiviset anaerobit	≤ 2	> 8
<i>Listeria monocytogenes</i>	≤ 0,25	> 0,25
Lajeihin liittymättömät raja-arvot ⁵	≤ 2	> 8

¹ Meningiitissä meropeneemin raja-arvot *Streptococcus pneumoniaelle* ja *Haemophilus influenzaelle* ovat 0,25 mg/l (herkkä) ja 1 mg/l (resistentti).

² Isolaatit, joiden MIC-arvot ylittävät herkkyysraja-arvot, ovat hyvin 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. Kunnes saadaan näyttöä sellaisten vahvistettujen isolaattien kliinisestä vasteesta, joiden MIC-arvot ylittävät nykyiset resistenssin raja-arvot, ne tulisi raportoida resistentteiksi.

³ Stafylokokkien herkkyys karbapeneemeille voidaan päätellä kefoksitiiniherkkydestä.

⁴ Raja-arvot liittyvät vain meningiittiin.

⁵ Lajeihin liittymättömät raja-arvot on määritelty PK/PD-tiedoista, ja ne ovat tiettyjen lajien MIC-jakaumista riippumattomia. Niitä käytetään vain organismeille, joilla ei ole spesifejä raja-arvoja. Lajeihin liittymättömät raja-arvot perustuvat seuraaviin annoksiin: EUCAST:n raja-arvot koskevat tilannetta, jossa pienin käytetty meropeneemiannos on 1 g kolme kertaa vuorokaudessa laskimoon 30 minuutin kuluessa. 2 gramman annos kolme kertaa vuorokaudessa otettiin huomioon vaikeiden infektioiden kohdalla sekä kohtalaisen herkkyuden ja resistenssin raja-arvoja määritettäessä.

⁶ Streptokokkiryhmiä A, B, C ja G herkkyys beetalaktaamille päätettiin penisilliinin herkkyudesta. -- = Herkkyystestiä ei suositella, koska tämä bakteerilaji on huono kohde kyseiselle lääkähoidolle. Isolaatit voidaan raportoida resistentteinä ilman aiempaa testausta.

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

Alla olevassa taulukossa mainitut patogeenit esitetään kliinisen kokemuksen ja hoitosuositusten perusteella.

Yleisesti herkät lajit

Grampositiiviset aerobit

Enterococcus faecalis^s

Staphylococcus aureus (metisilliinille herkät)^f

Staphylococcus species (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

Clostridioides perfringens

Peptoniphilus asaccharolyticus

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

Grampositiiviset anaerobit

Bacteroides caccae

Bacteroides fragilis -ryhmä

Prevotella bivia

Prevotella disiens

Lajit, joilla hankittu resistenssi saattaa olla ongelma

Grampositiiviset aerobit

Enterococcus faecium^{s†}

Gramnegatiiviset aerobit

Acinetobacter-lajit

Burkholderia cepacia

Pseudomonas aeruginosa

Luontaisesti resistentit organismit

Gramnegatiiviset aerobit

Stenotrophomonas maltophilia

Legionella-lajit

Muut mikrobit

Chlamydophila pneumoniae

Chlamydophila psittaci

Coxiella burnetii

Mycoplasma pneumonia

^s Lajit, joilla on osoitettu luontainen keskitason herkkyys.

[‡] Kaikki metisilliinille resistentit stafylokokit ovat resistenttejä meropeneemille.

[†] Resistanssitaso ≥ 50 % yhdessä tai useassa EU-maassa.

Malleus ja melioidoosi: Meropeneemin käyttö ihmisillä perustuu *B.mallei*- ja *B.pseudomallei*-bakteereilla tehtyyn *in vitro* -herkkyysmääritykseen ja vähäiseen tietoon käytöstä ihmisille. Hoitavan lääkärin on perehdyttävä kansallisissa tai kansainvälisissä konsensusasiakirjoissa esitettyihin malleuksen ja melioidoosin hoitosuosituksiin.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

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

Kun 12 potilaan tutkimuksessa annosteltiin postoperatiivisesti 1 g meropeneemiä 8 tunnin välein intra-abdominaalisiin infektioihin, saatiin terveiden henkilöiden arvoihin verrattavissa oleva C_{max} arvo ja puoliintumisaika, mutta jakautumistilavuus oli suurempi eli 27 l.

Jakautuminen

Meropeneemin keskimääräinen sitoutuminen plasman proteiineihin oli noin 2 % ja se oli riippumaton pitoisuudesta. Nopean annostelun (enintään 5 minuutin) 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. Imipeneemiin verrattuna meropeneemillä on osoitettu *in vitro*

alentunut herkkyys ihmisen dehydropeptidaasi-I:n (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 pidemmän puoliintumisajan meropeneemille. AUC-arvo suureni 2,4-kertaiseksi potilailla, joilla oli keskivaikea 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

Alkoholikirroosia sairastavilla potilailla tehdyssä tutkimuksessa maksasairaudella ei osoitettu olevan mitään vaikutusta meropeneemin farmakokinetiikkaan toistettujen annosten jälkeen.

Aikuiset

Farmakokineettisissä tutkimuksissa ei ole osoitettu merkitseviä farmakokineettisiä eroja niiden potilaiden ja terveiden henkilöiden välillä, joiden munuaisten toiminta oli samanlainen. Populaatiomalli, joka kehitettiin tiedoista 79 potilaalta, joilla oli intra-abdominaalinen infektio tai keuhkokuume, osoitti sentraalivolyymien riippuvuuden painosta ja puhdistuman riippuvuuden kreatiniinipuhdistumasta ja iästä.

Pediatriset potilaat

Infektiota sairastavilla vauvoilla ja lapsilla tehdyssä farmakokinetiikkatutkimuksessa annoksilla 10, 20 ja 40 mg/kg osoitettiin C_{max} -arvo, joka oli lähes sama kuin aikuisilla 500 milligramman, 1 gramman ja 2 gramman annosten jälkeen. Vertailu osoitti farmakokinetiikan yhdenmukaisuuden annosten ja puoliintumisajan välillä, arvot vastasivat aikuisten arvoja kaikilla muilla paitsi nuorimmilla lapsilla (< 6 kuukautta $t_{1/2}$ 1,6 h). Meropeneemin keskimääräinen 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 meningiittiä sairastavien lasten aivoselkäydinnesteessä ovat noin 20 % senhetkisistä plasmapitoisuuksista, vaikkakin yksilöiden väliset erot ovat merkitseviä. Meropeneemin farmakokinetiikan perusteella infektiohoitoa tarvitsevilla vastasyntyneillä puhdistuma oli suurempi niillä vastasyntyneillä, joiden kronologinen tai sikiöikä oli korkeampi, ja keskimääräinen puoliintumisaika oli 2,9 tuntia. Monte Carlo-simulaatioon perustuva populaatiofarmakokinetiikkamalli osoitti, että annoksella 20 mg/kg 8 tunnin välein saavutettiin *P. aeruginosalla* 60 prosentin $T > MIC$ -arvo 95 prosentilla enneaikaisista ja 91 prosentilla täysiaikaisista vastasyntyneistä.

Iäkkäät

Farmakokineettiset tutkimukset terveillä iäkkäillä henkilöillä (65-80 v) ovat osoittaneet plasmapuhdistuman pienentymisen, mikä korreloi ikään liittyvän kreatiniinipuhdistuman pienentymisen ja munuaisiin liittymättömän vähäisemmän puhdistuman kanssa. Annoksen sovittaminen ei ole tarpeen iäkkäillä potilailla, ellei potilaalla 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 vähintään 2 g/kg:n annoksilla ja apinoilla annoksella 500 mg/kg 7-päivää kestäneessä tutkimuksessa.

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

Meropeneemin laskimonsisäisessä annostelussa LD₅₀ on jyrsijöillä yli 2 g/kg.

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

Tavanomaisissa kokeissa meropeneemillä ei havaittu mutageenisia vaikutuksia eikä toksisia vaikutuksia lisääntymiskykyyn (teratogeeniset vaikutukset mukaan lukien), kun sitä annosteltiin rotille enintään 750 mg/kg ja apinoille enintään 360 mg/kg.

Nuorilla eläimillä ei todettu täysikasvuisia eläimiä suurempaa herkkyyttä meropeneemille. Laskimonsisäinen lääkemuofo oli eläinkokeissa hyvin siedetty.

Meropeneemin ainoan metaboliitin toksisuus osoittautui eläinkokeissa yhtä vähäiseksi.

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

4 vuotta.

Käyttökuntoon saatettu liuos:

Bolusinjektion anto laskimoon (laskimonsisäinen kerta-annos)

Kemiallisen ja fysikaalisen käytönaikaisen stabiiliuden injektionesteisiin käytettäväksi tarkoitettussa vedessä on osoitettu säilyvän 3 tunnin ajan 25 °C lämpötilassa ja 12 tunnin ajan 2-8 °C:n lämpötilassa. Mikrobiologiselta kannalta katsottuna liuos tulee käyttää välittömästi, ellei avaamis-/ valmistus-/ laimennustapa eliminoi mikrobikontaminaation riskiä.

Laskimoinfuusion anto

Kemiallisen ja fysikaalisen käytönaikaisen stabiiliuden injektionesteisiin käytettäväksi tarkoitettussa 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuoksessa on osoitettu säilyvän 3 tunnin ajan 25 °C:n lämpötilassa ja 24 tunnin ajan 2-8 °C:n lämpötilassa.

Mikrobiologiselta kannalta katsottuna liuos tulee käyttää välittömästi, ellei avaamis-/ valmistus-/ laimennustapa eliminoi mikrobikontaminaation riskiä.

5 % glukoosiliuokseen valmistettu liuos tulee käyttää välittömästi.

Käyttövalmis liuos ei saa jäätyä.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskooko (pakkauskoot)

20 ml:n lasinen injektiopullo ja tulppa (bromobytyylikumia), jossa on alumiiniseti ja repäisyosa. Lääkevalmiste on saatavilla 10 injektiopullon pakkauksissa.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle (ja muut käsittelyohjeet)

Injektiooliuos

Bolusinjektiona laskimoon annettavaksi tarkoitettu meropeneemi tulee saattaa käyttökuntoon injektionesteisiin käytettävällä steriilillä vedellä lopulliseksi pitoisuudeksi 50 mg/ml.

Infuusioliuos

Infusiona laskimoon annettavaksi tarkoitettu meropeneemi voidaan saattaa käyttökuntoon suoraan injektionesteisiin käytettäväksi tarkoitettulla 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuoksella tai 50 mg/ml (5 %) glukoosi-infuusioliuoksella lopulliseksi pitoisuudeksi 1-20 mg/ml.

Kaikki injektiopullot on tarkoitettu vain kertakäyttöön.

Valmisteen käyttökuntoon saattamisessa ja annostelussa tulee noudattaa tavanomaisia aseptisia menetelmiä.

Liuos on ravistettava ennen käyttöä ja tarkastettava silmämääräisesti. Vain kirkasta liuosta, jossa ei näy hiukkasia, saa käyttää. Älä käytä tätä lääkevalmistettä, jos huomaat näkyviä muutoksia lääkevalmisteen ulkonäössä.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Antibiotice SA
1 Valea Lupului Street
Iasi 707410, Romania

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

37890

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 21.4.2021

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

8.10.2021

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Merocarb 1 g pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje injektionsflaska innehåller meropenetrihydrat motsvarande 1 g vattenfritt meropenem.

Hjälpämne(n) med känd effekt:

Varje injektionsflaska innehåller cirka 90 mg natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning.

Ett vitt till ljusgult pulver.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Merocarb är indicerat för behandling av följande infektioner hos vuxna och barn från 3 månaders ålder (se avsnitt 4.4 och 5.1):

- Allvarlig pneumoni, inklusive sjukhusförvärd och ventilatorassocierad pneumoni;
- Bronkopulmonära infektioner vid cystisk fibros;
- Komplicerade urinvägsinfektioner;
- Komplicerade intraabdominella infektioner;
- Intra- och postpartuminfektioner;
- Komplicerade infektioner i hud och mjukdelar;
- Akut bakteriell meningit.

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

Behandling av patienter med bakteriemi som uppträder i samband med, eller misstänks ha samband med, någon av de infektioner som anges ovan.

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

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

I tabellerna nedan ges generella rekommendationer för dosering.

Dosen av meropenem som administreras och behandlingstiden ska bestämmas med hänsyn till typen av infektion som ska behandlas inklusive svårighetsgrad och kliniskt svar.

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

Ytterligare hänsyn avseende dosering krävs vid behandling av patienter med njurinsufficiens (se mer information nedan).

Vuxna och ungdomar

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

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

Doser upp till 1 g kan även ges som en intravenös bolusinjektion under cirka 5 minuter. Det finns begränsat med tillgängliga säkerhetsdata för att stödja administrering av en dos på 2 g till vuxna som en intravenös bolusinjektion.

Nedsatt njurfunktion

Dosen till vuxna och ungdomar ska justeras när kreatininclearance är lägre än 51 ml/min. Se även tabellen nedan. Det finns begränsat med data för att stödja administrering av dessa dosjusteringar för en enhetsdos på 2 g.

Kreatininclearance (ml/min)	Dos (baserat på "enhetsdosintervallet" 500 mg eller 1 g eller 2 g, se tabellen ovan)	Frekvens
26-50	en enhetsdos	var 12:e timme
10-25	en halv enhetsdos	var 12:e timme
< 10	en halv enhetsdos	var 24:e timme

Meropenem elimineras vid hemodialys och hemofiltration. Erforderlig dos ska administreras efter avslutad hemodialysbehandling.

Det finns inga fastställda dosrekommendationer för patienter som får peritonealdialys.

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering krävs för patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4).

Äldre

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

Pediatrik population

Barn under 3 månaders ålder

Meropenems säkerhet och effekt hos barn under 3 månaders ålder har inte fastställts och en optimal dosregim har inte identifierats. Begränsade farmakokinetiska data tyder dock på att 20 mg/kg var åttonde timme kan vara en lämplig dosering (se avsnitt 5.2).

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

Rekommenderade dosregimer visas i tabellen nedan:

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

Barn med kroppsvikt över 50 kg

Vuxendos ska administreras.

Erfarenhet från barn med nedsatt njurfunktion saknas.

Administreringssätt

Merocarb ges vanligen som intravenös infusion under cirka 15–30 minuter (se avsnitt 6.2, 6.3 och 6.6). Meropenemdosor upp till 20 mg/kg kan även ges som en intravenös bolusinjektion under cirka 5 minuter. Det finns begränsat med tillgängliga säkerhetsdata för att stödja administrering av en dos på 40 mg/kg till barn som en intravenös bolusinjektion.

Anvisningar om beredning 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 karbapenemantibiotika.

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

4.4 Varningar och försiktighet

Valet av meropenem för behandling av en enskild patient ska ske med hänsyn till lämpligheten av att använda karbapenemantibiotika baserat på faktorer som infektionens svårighetsgrad, förekomst av resistens mot andra lämpliga antibiotika och risken att selektera fram karbapenemresistenta bakterier.

Resistens hos *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* och *Acinetobacter* spp.

Resistensen mot penemer hos *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* och *Acinetobacter* spp. varierar i Europeiska unionen. Förskrivare rekommenderas att ta hänsyn till den lokala prevalensen av resistens hos dessa bakterier mot penemer.

Överkänslighetsreaktioner

Liksom för alla betalaktamantibiotika har allvarliga och ibland dödliga överkänslighetsreaktioner rapporterats (se avsnitt 4.3 och 4.8).

Patienter som tidigare har visat överkänslighet mot karbapenemer, penicilliner eller andra betalaktamantibiotika kan också vara överkänsliga mot meropenem. Innan behandling med meropenem påbörjas bör en noggrann undersökning göras beträffande tidigare överkänslighetsreaktioner mot betalaktamantibiotika.

Om en svår allergisk reaktion inträffar ska läkemedlet sättas ut och lämpliga åtgärder vidtas. Svåra hudbiverkningar (SCAR), däribland Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toxisk epidermal nekrolys (TEN), läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS), erythema multiforme (EM) och akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP) har rapporterats hos patienter som fått meropenem (se avsnitt 4.8). Om det uppstår tecken och symtom som tyder på dessa reaktioner ska meropenem omedelbart sättas ut och en alternativ behandling övervägas.

Antibiotikaassocierad kolit

Antibiotikaassocierad kolit och pseudomembranös kolit har rapporterats för nästan alla antibiotika, inklusive meropenem. Dessa kan variera i svårighetsgrad från milda till livshotande. Därför är det viktigt att överväga denna diagnos hos patienter som får diarré under eller efter administrering av meropenem (se avsnitt 4.8). Utsättande av meropenem och administrering av specifik behandling mot *Clostridioides difficile* bör övervägas. Läkemedel som hämmar peristaltiken ska inte ges.

Kramper

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

Övervakning av leverfunktionen

Leverfunktionen bör övervakas noggrant vid behandling med meropenem på grund av risken för levertoxicitet (hepatisk dysfunktion med kolestas och cytolys) (se avsnitt 4.8).

Användning hos patienter med leversjukdom: Leverfunktionen bör övervakas vid behandling med meropenem hos patienter med befintlig leversjukdom. Ingen dosjustering krävs (se avsnitt 4.2).

Serokonversion vid direkt antiglobulintest (Coombs-test)

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

Samtidig användning med valproinsyra/natriumvalproat/valpromid

Samtidig användning av meropenem och valproinsyra/natriumvalproat/valpromid rekommenderas inte (se avsnitt 4.5).

Merocarb innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller 90 mg natrium per injektionsflaska, motsvarande 4,5 % av

Världshälsoorganisationens högsta rekommenderade dagliga intag (2 g natrium för vuxna).

Den högsta dagliga dosen av detta läkemedel motsvarar 27 % (540 mg) av Världshälsoorganisationens högsta rekommenderade dagliga intag av natrium. Merocarb anses ha ett högt natriuminnehåll. Detta bör särskilt beaktas för patienter som står på saltfattig kost.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga specifika läkemedelsinteraktionsstudier annat än för probenecid har utförts.

Probenecid konkurrerar med meropenem om den aktiva tubulära sekretionen och hämmar därmed den renala utsöndringen av meropenem med ökad elimineringshalveringstid och plasmakoncentration av meropenem som resultat. Försiktighet krävs om probenecid administreras samtidigt med meropenem. Meropenems potentiella effekt på andra läkemedels proteinbindning eller metabolism har inte studerats. Proteinbindningen är dock så låg att inga interaktioner med andra substanser kan förväntas utifrån denna mekanism.

Minskad halt av valproinsyra i blodet har rapporterats när det administreras samtidigt med karbapenem, vilket resulterat i en minskning med 60–100 % av halten valproinsyra på cirka två dagar. På grund av den snabba uppkomsten och omfattningen av denna minskning anses inte samtidig administrering av valproinsyra/natriumvalproat/valpromid och karbapenemläkemedel vara hanterbar och bör därför undvikas (se avsnitt 4.4).

Orala antikoagulantia

Samtidig administrering av antibiotika och warfarin kan förstärka warfarins antikoagulerande effekt. Det har förekommit många rapporter om ökad antikoagulationseffekt av oralt administrerade antikoagulantia, inklusive warfarin hos patienter som samtidigt får antibakteriella medel. Risken kan variera beroende på patientens underliggande infektion, ålder och allmänna status. Därför är antibiotikans bidrag till ökningen av INR (internationell normaliserad kvot) svårt att bedöma. Det rekommenderas att INR kontrolleras ofta under och strax efter samtidig administrering av antibiotika och ett oralt antikoagulantium.

Pediatrisk population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från användning av meropenem hos gravida kvinnor. Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta skadliga effekter med avseende på reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3).

Som en försiktighetsåtgärd bör meropenem inte användas under graviditet.

Amning

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

Fertilitet

Meropenems effekt på fertiliteten hos människa har inte studerats. Djurstudier med meropenem tyder inte på skadliga effekter med avseende på fertilitet (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier av effekten på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har utförts. Vid körning eller användning av maskiner bör dock hänsyn tas till att huvudvärk, parestesier och kramper har rapporterats för meropenem.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

I en granskning av 4 872 patienter med 5 026 exponeringar för meropenem var de vanligast rapporterade meropenemrelaterade biverkningarna diarré (2,3 %), hudutslag (1,4 %), illamående/kräkningar (1,4 %) och inflammation vid injektionsstället (1,1 %). De vanligast rapporterade meropenemrelaterade avvikelserna i laboratorievärden var trombocytos (1,6 %) och förhöjda leverenzymmer (1,5–4,3 %).

Tabell över risken för biverkningar

Tabellen nedan visar alla biverkningar ordnade efter organsystem och frekvens: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningarna efter fallande allvarlighetsgrad.

Organsystem	Frekvens	Biverkning
Infektioner och infestationer	Mindre vanligt	Oral and vaginal candidainfektion
Blodet och lymfsystemet	Vanligt	Trombocytomi
	Mindre vanligt	Agranulocytos, hemolytisk anemi, trombocytopeni, neutropeni, leukopeni, eosinofili
Immunsystemet	Mindre vanligt	Anafylaxi (se avsnitt 4.3 och 4.4), angioödem
Psykiska störningar	Sällsynt	Delirium
Centrala och perifera nervsystemet	Vanligt	Huvudvärk
	Mindre vanligt	Parestesier
	Sällsynt	Kramper (se avsnitt 4.4)
Magtarmkanalen	Vanligt	Diarré, buksmärta, kräkningar, illamående
	Mindre vanligt	Antibiotikaassocierad kolit (se avsnitt 4.4)
Lever och gallvägar	Vanligt	Förhöjda transaminaser, förhöjt alkaliskt fosfat

		i blodet, förhöjt laktatdehydrogenas i blodet
	Mindre vanligt	Förhöjt bilirubin i blodet
Hud och subkutan vävnad	Vanligt	Utslag, klåda
	Mindre vanligt	Toxisk epidermal nekrolys, Stevens-Johnsons syndrom, erythema multiforme (se avsnitt 4.4), urtikaria
	Ingen känd frekvens	Läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom, akut generaliserad exantematös pustulos (se avsnitt 4.4)
Njurar och urinvägar	Mindre vanligt	Förhöjt blodkreatinin, förhöjd blodurea
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanligt	Inflammation, smärta
	Mindre vanligt	Tromboflebit, smärta vid injektionsstället

Pediatrik population

Meropenem är godkänt för användning till barn över 3 månaders ålder. Det finns inga tecken på ökad risk för biverkningar hos barn baserat på de begränsade data som finns tillgängliga. Alla mottagna rapporter överensstämde med de händelser som observerats i den vuxna populationen.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Relativ överdosering kan vara tänkbar hos patienter med nedsatt njurfunktion om dosen inte justeras enligt beskrivningen i avsnitt 4.2. Begränsad erfarenhet efter godkännande för försäljning tyder på att om biverkningar uppträder efter en överdosering överensstämmer de med biverkningsprofilen som beskrivs i avsnitt 4.8. Dessa biverkningar är i allmänhet lindriga och försvinner vid utsättning eller dosreduktion. Symtomatisk behandling bör övervägas.

Hos personer med normal njurfunktion elimineras meropenem snabbt via njurarna.

Meropenem och dess metabolit kan avlägsnas med hemodialys.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: antibakteriella medel för systemisk användning, karbapenemer, ATC-kod: J01DH02

Verkningsmekanism

Meropenem utövar sin baktericida aktivitet genom att hämma bakteriernas cellväggssynt hos grampositiva och gramnegativa bakterier genom bindning till penicillinbindande proteiner (PBP).

Farmakokinetiskt/farmakodynamiskt förhållande (PK/PD)

I likhet med andra betalaktamantibiotika har tiden då meropenemkoncentrationen överstiger MIC ($T > MIC$) visat sig bäst korrelera med effekten. I prekliniska modeller visade meropenem aktivitet när plasmakoncentrationen översteg MIC för de infekterande organismerna under cirka 40 % av doseringsintervallet. Detta målvärde har inte fastställts kliniskt.

Resistensmekanism

Bakteriell resistens mot meropenem kan orsakas av: (1) minskad permeabilitet hos det yttre membranet för gramnegativa bakterier (på grund av minskad produktion av poriner), (2) minskad affinitet hos mål-PBP:er (3), ökat uttryck av effluxpumpkomponenter och (4) produktion av betalaktamaser som kan hydrolysera karbapenemer.

Lokala infektiionskluster som orsakats av karbapenemresistenta bakterier har rapporterats i Europeiska unionen.

Det finns ingen målbaserad korsresistens mellan meropenem och ämnen i kinolon-, aminoglykosid-, makrolid- och tetracyklklasserna. Bakterier kan dock uppvisa resistens mot mer än en klass av antibakteriella medel när den berörda mekanismen innefattar impermeabilitet och/eller en eller flera effluxpumpar.

Brytpunkter

De kliniska brytpunkterna för MIC-testning från EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) visas nedan.

EUCAST:s kliniska MIC-brytpunkter för meropenem (2013-02-11, v 3.1)

Organism	Känslig (S) (mg/l)	Resistent (R) (mg/l)
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 2	> 8
<i>Pseudomonas</i> spp.	≤ 2	> 8
<i>Acinetobacter</i> spp.	≤ 2	> 8
<i>Streptococcus</i> -grupperna A, B, C och G	footnot 6	footnot 6
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹	≤ 2	> 2
<i>Viridans</i> -gruppen <i>streptococci</i> ²	≤ 2	> 2
<i>Enterococcus</i> spp.	--	--
<i>Staphylococcus</i> spp.	footnot 3	footnot 3
<i>Haemophilus influenzae</i> ^{1,2} och <i>Moraxella catarrhalis</i> ²	≤ 2	> 2
<i>Neisseria meningitidis</i> ^{2,4}	≤ 0,25	> 0,25
Grampositiva anaerober utom <i>Clostridioides difficile</i>	≤ 2	> 8
Gramnegativa anaerober	≤ 2	> 8
<i>Listeria monocytogenes</i>	≤ 0,25	> 0,25
Ej artrelaterade brytpunkter ⁵	≤ 2	> 8

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

² Isolat med MIC-värden över känslighetsbrytpunkten är mycket sällsynta eller har ännu inte rapporterats. Identifiering och antimikrobiell känslighetstestning på ett sådant isolat måste upprepas, och om resultatet bekräftas skickas isolatet till ett referenslaboratorium. Tills det finns evidens angående kliniskt svar för bekräftade isolat med MIC-värden över den nuvarande resistensbrytpunkten ska de rapporteras som resistenta.

³ Stafylokockers känslighet för karbapenemer har härletts från cefoxitinkänsligheten.

⁴ Brytpunkterna avser endast meningit.

⁵ Ej artrelaterade brytpunkter har fastställts med hjälp av PK/PD-data och är oberoende av MIC-fördelningen för specifika arter. De är endast avsedda för organismer som inte har specifika brytpunkter. Ej artrelaterade brytpunkter är baserade på följande doseringar: EUCAST-brytpunkterna avser meropenem 1 g x 3 gånger dagligen via intravenös administrering under 30 minuter som lägsta

dos. 2 g x 3 gånger dagligen togs i beaktande vid svåra infektioner och vid fastställande av I/R-brytpunkten.

⁶ Betalaktamkänsligheten hos streptokocker i grupp A, B, C och G har härletts från penicillinkänsligheten.

-- = Känslighetstestning rekommenderas inte eftersom arten svarar dåligt på behandling med läkemedlet. Isolat kan rapporteras som R utan föregående testning.

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 expertrådgivning inhämtas när den lokala prevalensen av resistens är sådan att nyttan av läkemedlet vid åtminstone vissa typer av infektioner kan ifrågasättas.

Följande tabell över patogener har sammanställts från klinisk erfarenhet och terapeutiska riktlinjer.

<u>Vanligen känsliga arter</u>
<u>Grampositiva aerober</u>
<i>Enterococcus faecalis</i> ^s
<i>Staphylococcus aureus</i> (meticillinkänslig) [‡]
<i>Staphylococcus</i> -arter (meticillinkänsliga) inklusive <i>Staphylococcus epidermidis</i>
<i>Streptococcus agalactiae</i> (grupp B)
<i>Streptococcus milleri</i> -gruppen (<i>S. anginosus</i> , <i>S. constellatus</i> och <i>S. intermedius</i>)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Streptococcus pyogenes</i> (grupp A)
<u>Gramnegativa aerober</u>
<i>Citrobacter freundii</i>
<i>Citrobacter koseri</i>
<i>Enterobacter aerogenes</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>
<i>Escherichia coli</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Klebsiella oxytoca</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i>
<i>Morganella morganii</i>
<i>Neisseria meningitidis</i>
<i>Proteus mirabilis</i>
<i>Proteus vulgaris</i>
<i>Serratia marcescens</i>
<u>Grampositiva anaerober</u>
<i>Clostridioides perfringens</i>
<i>Peptoniphilus asaccharolyticus</i>
<i>Peptostreptococcus</i> -arter (inklusive <i>P. micros</i> , <i>P. anaerobius</i> , <i>P. magnus</i>)
<u>Gramnegativa anaerober</u>
<i>Bacteroides caccae</i>
<i>Bacteroides fragilis</i> -gruppen
<i>Prevotella bivia</i>
<i>Prevotella disiens</i>
<u>Arter för vilka förvärvad resistens kan vara ett problem</u>
<u>Grampositiva aerober</u>
<i>Enterococcus faecium</i> ^{s†}
<u>Gramnegativa aerober</u>

Acinetobacter-arter
Burkholderia cepacia
Pseudomonas aeruginosa

Naturligt resistenta organismer

Gramnegativa aerober
Stenotrophomonas maltophilia
Legionella-arter

Andra mikroorganismer
Chlamydophila pneumoniae
Chlamydophila psittaci
Coxiella burnetii
Mycoplasma pneumonia

^s Arter som visar naturlig intermediär känslighet.

[‡] Alla meticillinresistenta stafylokocker är resistenta mot meropenem.

[†] Resistensfrekvens ≥ 50 % i ett eller flera EU-länder.

Glanders (rots) och melioidos: användning av meropenem hos människa är baserad på *in vitro*-känslighetsdata för *B. mallei* och *B. pseudomallei* samt på begränsade data från människa. Behandlande läkare bör konsultera nationella och/eller internationella konsensusdokument om behandling av glanders (rots) och melioidos.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Hos friska försökspersoner är genomsnittlig halveringstid i plasma 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 mg, 1 g och 2 g som infunderas under 30 minuter resulterar i genomsnittliga C_{max} -värden på cirka 23, 49 respektive 115 $\mu\text{g/ml}$, motsvarande AUC-värden var 39,3, 62,3 och 153 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. Efter infusion under 5 minuter är C_{max} -värdena 52 och 112 $\mu\text{g/ml}$ efter doser på 500 mg respektive 1 g. Vid upprepade doser var åttonde timme till patienter med normal njurfunktion sker ingen ackumulering av meropenem.

En studie med 12 patienter som gavs meropenem 1 g var åttonde timme postoperativt för intraabdominella infektioner visade jämförbara värden för C_{max} och halveringstid som hos normala försökspersoner, men med en större distributionsvolym, 27 l.

Distribution

Genomsnittlig plasmaproteinbindning av meropenem var cirka 2 %, oberoende av koncentrationen. Efter snabb administrering (5 minuter eller kortare) är farmakokinetiken biexponentiell, men detta är betydligt mindre påtagligt efter 30 minuters infusion. Meropenem har visats penetrera väl i flera kroppsvätskor och vävnader, däribland lunga, bronkialt sekret, galla, cerebrospinalvätska, gynekologiska vävnader, hud, fascia, muskler och peritonealt exsudat.

Metabolism

Meropenem metaboliseras genom hydrolys av betalaktamringen vilket bildar en mikrobiologiskt inaktiv metabolit. *In vitro* visar meropenem minskad känslighet mot hydrolys genom humant dehydropeptidas-I (DHP-I) jämfört med imipenem, och det är inte nödvändigt att samtidigt administrera en DHP-I-hämmare.

Eliminering

Meropenem utsöndras huvudsakligen oförändrat via njurarna. Cirka 70 % (50–75 %) av dosen utsöndras i oförändrad form inom 12 timmar. Ytterligare 28 % återfinns som den mikrobiologiskt inaktiva metaboliten. Fekal eliminering står för bara omkring 2 % av dosen. Uppmätt njurclearance och effekten av probenecid visar att meropenem genomgår både filtrering och tubulär sekretion.

Nedsatt njurfunktion

Nedsatt njurfunktion resulterar i högre AUC i plasma och längre halveringstid för meropenem. AUC var 2,4 gånger högre hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (CrCL 33–74 ml/min), 5 gånger högre vid gravt nedsatt njurfunktion (CrCL 4–23 ml/min) och 10 gånger högre hos hemodialyspatienter (CrCL < 2 ml/min) jämfört med friska försökspersoner (CrCL > 80 ml/min). AUC för den mikrobiologiskt inaktiva ringöppnade metaboliten ökade också avsevärt hos patienter med nedsatt njurfunktion. Dosjustering rekommenderas för patienter med måttligt och gravt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2). Meropenem elimineras vid hemodialys. Clearance vid hemodialys är cirka 4 gånger högre än hos anuriska patienter.

Nedsatt leverfunktion

En studie på patienter med alkoholcirros visade ingen effekt av leversjukdom på meropenems farmakokinetik efter upprepade doser.

Vuxna patienter

Farmakokinetiska studier av patienter har inte visat några signifikanta farmakokinetiska skillnader jämfört med friska försökspersoner med likvärdig njurfunktion. En populationsmodell med data från 79 patienter med intraabdominell infektion eller lunginflammation visade att den centrala volymen är beroende av vikten och att clearance är beroende av kreatininclearance och ålder.

Pediatrisk population

Farmakokinetiken hos spädbarn och barn med infektion vid doserna 10, 20 och 40 mg/kg visade C_{max} -värden jämförbara med dem hos vuxna efter doserna 500 mg, 1 g respektive 2 g. Jämförelsen visade konsekvent farmakokinetik mellan doser och halveringstider liknande dem som observerats hos vuxna hos alla utom de yngsta försökspersonerna (< 6 månader $t_{1/2}$ 1,6 timmar). Genomsnittlig meropenemclearance 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). Omkring 60 % av dosen utsöndras via urinen under 12 timmar som meropenem med ytterligare 12 % som metabolit. Meropenemkoncentrationerna i cerebrospinalvätska hos barn med meningit är cirka 20 % av samtliga plasmanivåer, även om det finns en signifikant variabilitet mellan individer. Meropenems farmakokinetik hos nyfödda som behövde behandling mot infektion visade större clearance hos nyfödda med högre kronologisk ålder eller gestationsålder med en total genomsnittlig halveringstid på 2,9 timmar. Monte Carlo-simulering baserat på en populationsfarmakokinetisk modell visade att en dosregim med 20 mg/kg var åttonde timme uppnådde 60 % T-> MIC för *P. aeruginosa* hos 95 % av prematura nyfödda och 91 % av fullgångna nyfödda.

Äldre

Farmakokinetiska studier med friska äldre försökspersoner (65–80 år) har visat en minskning av plasmaclearance, vilket korrelerade med åldersrelaterad minskning av kreatininclearance, och en mindre minskning av icke-renal clearance. Ingen dosjustering krävs för äldre patienter, utom vid måttligt till gravt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Djurstudier tyder på att meropenem tolereras väl av njurarna. Histologiska tecken på tubulär njurskada hos möss och hundar sågs endast vid doser på 2 g/kg och högre efter en engångsadministrering och hos apor vid 500 mg/kg i en 7-dagarsstudie.

Meropenem tolereras vanligen väl av det centrala nervsystemet. Effekter har setts i studier av akut toxicitet hos gnagare vid doser över 1 g/kg.

LD₅₀ för intravenös administrering av meropenem till gnagare är större än 2 g/kg.

I studier med upprepade dosering under upp till 6 månader sågs endast mindre effekter, inklusive en minskning av parametrar för röda blodkroppar hos hundar.

Det fanns inga tecken på mutagen potential i ett konventionellt testbatteri och inga tecken på reproduktionstoxicitet, inklusive teratogen potential, i studier på råttor upp till 750 mg/kg respektive apor upp till 360 mg/kg.

Det fanns inga tecken på ökad känslighet för meropenem hos unga djur jämfört med vuxna djur. Den intravenösa läkemedelsformen tolererades väl i djurstudier.

Meropenems enda metabolit hade en liknande toxicitetsprofil i djurstudier.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumkarbonat

6.2 Inkompatibiliteter

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

6.3 Hållbarhet

4 år.

Efter beredning:

Intravenös bolusinjektion

Kemisk och fysikalisk stabilitet i vatten för injektionsvätskor har visats under 3 timmar vid 25 °C och under 12 timmar vid 2–8 °C.

Ur mikrobiologisk synvinkel bör produkten användas omedelbart, såvida inte metoden för öppning/beredning/spädning utesluter risken för mikrobiell kontaminering.

Intravenös infusion

Kemisk och fysikalisk stabilitet i natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %), injektionsvätska, lösning, har visats under 3 timmar vid 25 °C och under 24 timmar vid 2–8 °C.

Ur mikrobiologisk synvinkel bör produkten användas omedelbart, såvida inte metoden för öppning/beredning/spädning utesluter risken för mikrobiell kontaminering.

Beredd lösning av läkemedlet i 5 % glukoslösning bör användas omedelbart.

Den beredda lösningen ska inte frysas.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

För förvaringsanvisningar efter beredning av läkemedlet, se avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

20 ml injektionsflaska av glas med propp (brombutylgummi), förseglad med snäpplock av aluminium. Läkemedlet tillhandahålls i förpackningar med 10 injektionsflaskor.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Lösning för injektion

Meropenem som ska användas för intravenös bolusinjektion ska rekonstitueras med sterilt vatten för injektionsvätskor till en slutlig koncentration av 50 mg/ml.

Lösning för infusion

För intravenös infusion kan injektionsflaskor med meropenem rekonstitueras direkt med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) eller glukos 50 mg/ml (5 %), infusionsvätska, lösning till en slutlig koncentration på 1–20 mg/ml.

Varje injektionsflaska är endast avsedd för engångsbruk.

Följ sedvanlig aseptisk teknik för beredning och administrering av lösningen.

Skaka lösningen före användning och inspektera den visuellt. Endast klara lösningar utan synliga partiklar ska användas. Använd inte läkemedlet om du ser tydliga tecken på försämring.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Antibiotice SA
1 Valea Lupului Street
Iasi 707410, Rumänien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

37890

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 21.4.2021

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

8.10.2021