

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Meropenem Medical Valley 500 mg injektio-/infuusiokuiva-aine liuosta varten
Meropenem Medical Valley 1 g injektio-/infuusiokuiva-aine liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Meropenem Medical Valley 500 mg

Yksi injektio- tai infuusiopullo sisältää meropeneemitrihydraattia vastaten 500 mg:aa vedetöntä meropeneemia.
Käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen 1 ml liuosta sisältää 50 mg meropeneemia (ks. kohta 6.6).

Meropenem Medical Valley 1 g

Yksi injektio- tai infuusiopullo sisältää meropeneemitrihydraattia vastaten 1 g:aa vedetöntä meropeneemia.
Käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen 1 ml liuosta sisältää 50 mg meropeneemia (ks. kohta 6.6).

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi 500 mg:n injektio- tai infuusiopullo sisältää 104 mg natriumkarbonaattia, joka vastaa noin 2 mEqv:a natriumia (noin 45 mg).

Yksi 1 g:n injektio- tai infuusiopullo sisältää 208 mg natriumkarbonaattia, joka vastaa noin 4 mEqv:a natriumia (noin 90 mg).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektio- tai infuusiokuiva-aine, liuosta varten.

Valkoinen tai vaaleankeltainen jauhe.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Meropenem Medical Valley on tarkoitettu aikuisille ja vähintään 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 virtsatieinfektiot
- Komplisoituneet intra-abdominaaliset infektiot
- Synnytyksen aikaiset ja jälkeiset infektiot
- Komplisoituneet ihon ja pehmytkudoksen infektiot
- Akuutti bakteerimeningiitti.

Meropenem Medical Valley -valmistetta 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.

Antibakteerisen lääkehoidon tarkoituksenmukaista käyttöä koskevat viralliset ohjeet on huomioitava.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Tavalliset annossuositukset on esitetty alla olevassa taulukossa.

Käytettävän meropeneemiannoksen ja hoidon keston määrittelyssä tulee ottaa huomioon hoidettava infektiotyyppi, infektion vaikeusaste ja potilaan kliininen vaste.

Joidenkin infektiotyyppien hoidossa, kuten vähemmän herkkien bakteerilajien (esim. *Enterobacteriaceae*-, *Pseudomonas aeruginosa* tai *Acinetobacter*-lajien) aiheuttamien infektioiden tai hyvin vaikeiden infektioiden hoidossa, annos 2 g:aan asti 3 kertaa vuorokaudessa aikuisilla ja nuorilla ja 40 mg:aan/kg asti 3 kertaa vuorokaudessa lapsilla saattaa olla erityisen tarkoituksenmukainen.

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

Aikuiset ja nuoret

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

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

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

Munuaisten vajaatoiminta

Aikuisilla ja nuorilla, joiden kreatiniinipuhdistuma on alle 51 ml/min, tulee annosta pienentää alla olevan taulukon mukaisesti. Näiden annossuositusten antamisesta 2 g:n yksikköannoksella on saatavilla vain rajoitetusti 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 annettaessa valmistetta potilaille, joilla on maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.4).

Annos iäkkäillä potilailla

Annosta ei tarvitse muuttaa annettaessa valmistetta iäkkäille potilaille, joiden munuaistoiminta on normaali tai kreatiniinipuhdistuma on yli 50 ml/min.

Pediatriset potilaat

Alle 3 kuukauden ikäiset lapset

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

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

Suositeltu 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 virtsatieinfektiot	10 tai 20 mg/kg
Komplisoituneet intra-abdominaaliset infektiot	10 tai 20 mg/kg
Komplisoituneet ihon ja pehmytkudoksen infektiot	10 tai 20 mg/kg
Akuutti 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

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

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttövalmiiksi ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Yliherkkyys jollekin muulle karbapeneemisukuiselle antibiootille.

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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

Enterobacteriacean, Pseudomonas aeruginosan ja Acinetobacter-lajien resistenssi

Enterobacteriacean, Pseudomonas aeruginosan ja Acinetobacter-lajien peneemiresistenssi vaihtelee Euroopan unionin alueella. Lääkettä määräävän henkilön on otettava huomioon paikalliset näiden bakteerien peneemiresistenssin yleisyyttä koskevat tiedot.

Yliherkkyysoireet

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

Karbapeneemeille, penisilliineille tai muille beetalaktaamiantibioteille yliherkät potilaat saattavat olla yliherkkiä myös meropeneemille. Ennen meropeneemihoidon aloittamista aikaisemmat yliherkkyysoireet beetalaktaamiantibioteille tulee selvittää huolellisesti.

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

Meropeneemiä saavilla potilailla on raportoitu vaikeita ihon haittavaikutuksia (SCAR), kuten Stevens–Johnsonin oireyhtymä (SJS), toksinen epidermaalinen nekrolyysi (TEN), lääkkeeseen liittyvä yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS), erythema multiforme (EM) ja akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi (AGEP) (ks. kohta 4.8). Jos näihin reaktioihin viittaavia merkkejä ja oireita ilmenee, meropeneemi on lopetettava heti ja harkittava jotakin vaihtoehtoisia hoitoa.

Antibiootteihin liittyvä koliitti

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

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).

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

Suoran antiglobuliinikokeen (Coombsin kokeen) serokonversio

Meropeneemihoito saattaa 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 Medival Valley sisältää natriumia

Meropenem Medival Valley 500 mg: Tämä lääkevalmiste sisältää noin 45 mg natriumia per 500 mg:n injektiopullo, mikä vastaa 2,25 %:a WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Erityisiä yhteisvaikutustutkimuksia probenesidiä lukuun ottamatta ei ole tehty.

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

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

Seerumin valproiinihappopitoisuuksien alentumista on raportoitu, kun valproiinihappoa on käytetty samanaikaisesti karbapeneemien kanssa. Tällöin seerumin valproiinihappopitoisuuksissa on havaittu 60–100 % alentumista noin kahden vuorokauden yhteiskäytön aikana. Yhteisvaikutuksen nopeasta alkamisesta ja pitoisuuksien alenemisen suuruudesta johtuen valproiinihapon/natriumvalproaatin/valpromidin ja karbapeneemien samanaikaista käyttöä ei pidetä hallittavissa olevana ja sitä tulee välttää (ks. kohta 4.4).

Oraaliset antikoagulantit

Samanaikainen antibioottien ja varfariinin käyttö saattaa lisätä varfariinin antikoagulanttista vaikutusta. Useita raportteja on saatu oraalisten antikoagulanttien, myös varfariinin, lisääntyneestä antikoagulanttisesta vaikutuksesta potilailla, jotka ovat saaneet samanaikaisesti antibiootteja. Riski saattaa vaihdella infektiosta, iästä ja potilaan yleisestä tilasta riippuen niin, että antibioottien osuutta INR (international normalised ratio)-arvon suurenemisesta on vaikea arvioida. On suositeltu, että INR:ää tulee seurata tiheästi antibioottien ja oraalisten antikoagulanttien samanaikaisen käytön aikana ja jonkin aikaa hoidon 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). Varmuuden vuoksi meropeneemin käyttöä on suositeltavaa välttää raskauden aikana.

Imetys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

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

Taulukkomuotoinen luettelo haittavaikutusriskeistä

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

Taulukko 1

Elinjärjestelmäluokitus	Esiintymistiheys	Tapahtuma
Infektiot	melko harvinainen	suun ja emättimen kandidoosi
Veri ja imukudos	yleinen	trombosytemia
	melko harvinainen	agranulosytoosi, hemolyyttinen anemia, trombosytopenia, neutropenia, leukopenia, eosinofilia
Immuunijärjestelmä	melko harvinainen	anafylaksia (ks. kohdat 4.3 ja 4.4), angioedeema
Psykkiset 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	seerumin transaminaasiarvojen, veren alkaalisen fosfataasin ja laktaattidehydrogenaasin kohoaminen
	melko harvinainen	kohonnut veren bilirubiini
Iho ja ihonalainen kudokset	yleinen	ihottuma, kutina
	melko harvinainen	toksinen epidermaalinen nekrolyysi, Stevens–Johnsonin oireyhtymä, erythema multiforme (ks. kohta 4.4), nokkosihottuma
	tuntematon	lääkkeeseen liittyvä yleisoireinen eosinofiilinen reaktio (DRESS), akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi (ks. kohta 4.4)
Munuaiset ja virtsatiet	melko harvinainen	veren kreatiniinitason kohoaminen, veren ureatason kohoaminen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	yleinen	tulehdus, kipu
	melko harvinainen	tromboflebiitti, antopaikassa esiintyvä kipu

Pediatriset potilaat

Meropeneemilla on myyntilupa yli 3 kuukauden ikäisille lapsille. Saatavilla olevan rajoitetun tiedon perusteella lääkevalmisteen ei ole todettu lisäävän haittavaikutusten riskiä lapsilla. Kaikki vastaanotetut ilmoitukset vastasivat aikuisväestössä havaittuja tapahtumia.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon 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 seurauksena. 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: Systemisesti vaikuttavat infektiolääkkeet, karbapeneemit, ATC-koodi: J01DH02

Vaikutusmekanismi

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

Farmakokinetinen/farmakodynaaminen suhde (PK/PD)

Kuten muillakin beetalaktaamiantibioteilla, 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 infektiivien organismien MIC-arvot noin 40 %:lla annosteluvälistä. Tätä tavoitetta ei ole kliinisesti osoitettu.

Resistenssimekanismi

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

Karbapeneemiresistenteistä bakteereista johtuneita lokalisoituneita infektioryypäitä on raportoitu Euroopan Unionin alueella.

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

Raja-arvot

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

EUCAST:n kliiniset MIC-raja-arvot meropeneemille (2021-01-01, v 11.0)		
Organismi	Herkkä (S) (mg/l)	Resistentti (R) (mg/l)
<i>Enterobacteriaceae</i> (muu kuin meningiitti)	≤ 2	> 8
<i>Enterobacteriaceae</i> (meningiitti)	≤ 2	> 2
<i>Pseudomonas</i> spp. (muu kuin meningiitti)	≤ 2	> 8
<i>Pseudomonas</i> spp. (meningiitti)	≤ 2	> 2
<i>Acinetobacter</i> spp. (muu kuin meningiitti)	≤ 2	> 8
<i>Acinetobacter</i> spp. (meningiitti)	≤ 2	> 2
<i>Streptococcus</i> -ryhmät A, B, C ja G	alaviite ⁶	alaviite ⁶
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹ (muu kuin meningiitti)	≤ 2	> 2
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹ (meningiitti)	≤ 0,25	> 0,25
Viridans-ryhmän streptokokit ²	≤ 2	> 2
<i>Enterococcus</i> spp.	--	--
<i>Staphylococcus</i> spp.	alaviite ³	alaviite ³
<i>Haemophilus influenzae</i> ^{1,2} (muu kuin meningiitti)	≤ 2	> 2
<i>Haemophilus influenzae</i> ^{1,2} (meningiitti)	≤ 0,25	> 0,25
<i>Moraxella catarrhalis</i> ²	≤ 2	> 2
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	riittämättömät tiedot	riittämättömät tiedot
<i>Neisseria meningitidis</i> ^{2,4} (muu kuin meningiitti)	alaviite ⁷	alaviite ⁷
<i>Neisseria meningitidis</i> ^{2,4} (meningiitti)	≤ 0,25	> 0,25
Grampositiiviset anaerobit, lukuun ottamatta <i>Clostridium difficile</i> - anaerobia	≤ 2	> 8
Gramnegatiiviset anaerobit	≤ 2	> 8
<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>Bacillus</i> spp. lukuun ottamatta <i>B. anthracis</i> -bakteeria	≤ 0,25	> 0,25
<i>Burkholderia pseudomallei</i>	≤ 2	> 2
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. Isolaatit tulisi raportoida resistenteiksi siihen saakka, kunnes saatavilla on näyttöä kliinisestä vasteesta varmistetuille isolaateille, joiden MIC-arvo ylittää tämänhetkisen resistenssiraja-arvon.

³ Stafylokokkien herkkyys karbapeneemeille voidaan päätellä kefoksitiiniherkkyudestä.

⁴ Raja-arvot koskevat ainoastaan meningiittiä.

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 spesifisiä raja-arvoja. Lajeihin liittymättömät raja-arvot perustuvat seuraaviin annoksiin: EUCAST-raja-arvot koskevat tilannetta, jossa pienin käytetty

meropeneemiannos on 1 g kolme kertaa vuorokaudessa laskimoon 30 minuutin kuluessa. 2 g:n annos kolme kertaa vuorokaudessa otettiin huomioon vaikeiden infektioiden kohdalla ja kohtalaisen herkkyyden ja resistenssin raja-arvoja määritettäessä.

⁶ Streptokokkiryhmiä A, B, C ja G herkkyys karbapeneemeille voidaan päätellä bentsyylipenisilliiniherkkyydestä.

⁷ Vakavien systeemisten *N. meningitidis* -infektioiden (meningiitti, johon voi liittyä sepsis) raja-arvot on määritetty vain meropeneemille. Meningiitin raja-arvoa voidaan käyttää meropeneemin luokitteluun muissa vakavissa infektoissa.

-- = Herkkyydestä ei suositella, koska lajit ovat epäotollinen kohde ko. lääkähoidolle. Isolaatit voidaan raportoida resistentteinä ilman aiempaa testiä.

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

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

Yleisesti herkät lajit

Grampositiiviset aerobit

Enterococcus faecalis^s

Staphylococcus aureus (metisilliinille herkät)^f

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, joilla hankittu resistenssi saattaa olla ongelma

Grampositiiviset aerobit

Enterococcus faecium^{§†}

Gramnegatiiviset aerobit

Acinetobacter-lajit

Burkholderia cepacia

Pseudomonas aeruginosa

Synnynnäisesti resistentit organismit

Gramnegatiiviset aerobit

Stenotrophomonas maltophilia

Legionella-lajit

Muut mikro-organismit

Chlamydia pneumoniae

Chlamydia psittaci

Coxiella burnetii

Mycoplasma pneumoniae

§ Lajit, joilla on osoitettu luontainen keskitason herkkyys.

‡ Kaikki metisilliinille resistentit stafylokokit ovat resistenttejä meropeneemille.

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

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

5.2 Farmakokinetiikka

Terveillä henkilöillä keskimääräinen puoliintumisaika plasmassa on noin tunti; keskimääräinen jakautumistilavuus on noin 0,25 l/kg (11–27 l) ja keskimääräinen puhdistuma 250 mg:n annoksella on 287 ml/min, arvo laskee 205 ml:aan/min 2 g:n annoksella. 30 minuutin kuluessa infusoidut 500, 1 000 ja 2 000 mg:n annokset antavat keskimääräisiksi C_{max} -arvoiksi 23, 49 ja 115 mikrog/ml, vastaavat AUC-arvot olivat 39,3, 62,3 ja 153 mikrog.h/ml. 5 minuutin infuusion jälkeen C_{max} -arvot ovat 500 mg:n annoksella 52 mikrog/ml ja 1 000 mg:n annoksella 112 mikrog/ml. Kun toistuvia annoksia annostellaan 8 tunnin välein henkilöille, joilla on normaali munuaisten toiminta, meropeneenin kumuloitumista ei tapahdu.

Kun 12 potilaan tutkimuksessa annosteltiin postoperatiivisesti 1 000 mg meropeneemiä 8 tunnin välein intra-abdominaalisiin infektioihin, osoitettiin terveiden henkilöiden arvoihin verrattavissa oleva C_{max} -arvo ja puoliintumisaika, mutta jakautumistilavuus oli suurempi (27 l).

Jakautuminen

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

Biotransformaatio

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

Eliminaatio

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

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoiminta aiheuttaa suuremman plasman AUC-arvon ja pitemmän puoliintumisajan meropeneemille. AUC-arvo suureni 2,4-kertaiseksi potilailla, joilla oli 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 avorenkaisen metaboliitin AUC-arvo oli myös huomattavasti suurempi potilailla, joilla oli munuaisten vajaatoiminta. Annoksen sovittamista suositellaan potilailla, joilla on keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.2).

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

Maksan vajaatoiminta

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

Aikuiset

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

Pediatriset potilaat

Infektiota sairastavilla vauvoilla ja lapsilla tehdyssä farmakokinetiikkatutkimuksessa 10, 20 ja 40 mg/kg -annoksilla osoitettiin C_{max} -arvo, joka oli suurin pirtein sama kuin aikuisilla 500, 1 000 ja 2 000 mg:n 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). Keskimääräinen meropeneemin puhdistuma oli 5,8 ml/min/kg (6–12-vuotiaat), 6,2 ml/min/kg (2–5-vuotiaat), 5,3 ml/min/kg (6–23 kk:n ikäiset) ja 4,3 ml/min/kg (2–5 kk:n ikäiset). 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 h. Monte Carlo -simulaation perustuva populaatiofarmakokinetiikkamalli osoitti, että 20 mg/kg annoksella 8 tunnin välein saavutettiin *P. aeruginosalla* 60 %:n T > MIC-arvo 95 %:lla ennenaikaisista ja 91 %:lla täysiaikaisista vastasyntyneistä.

Iäkkäät

Farmakokineettiset tutkimukset terveillä iäkkäillä henkilöillä (65–80-vuotiaat) ovat osoittaneet plasmapuhdistuman alenemisen, mikä korreloi ikään liittyvään kreatiinipuhdistuman alenemiseen ja

vähäisempään munuaisiin liittymättömään puhdistumaan. Annoksen sovittaminen ei ole tarpeen vanhuspotilailla, ellei kyseessä ole keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.2).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Eläinkokeet viittaavat siihen, että munuaiset sietävät meropeneemia hyvin. Histologisia viitteitä munuaistubulusvaurioista havaittiin hiirillä ja koirilla kerta-annoksen jälkeen vain annoksilla 2 000 mg/kg tai sen yli ja apinoilla annoksilla 500 mg/kg 7 päivää kestäneessä tutkimuksessa.

Keskushermosto sietää yleensä meropeneemiä hyvin. Keskushermostovaikutuksia todettiin jyrksijöillä tehdyissä akuuteissa toksisuustutkimuksissa yli 1 000 mg/kg annoksilla.

Meropeneemin iv-annossa LD₅₀ on jyrksijöillä yli 2 000 mg/kg.

Enintään kuusi kuukautta kestäneissä toistuvien annosten tutkimuksissa havaittiin vain vähäisiä muutoksia, mm. punasoluja koskevien parametrien laskua koirilla.

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

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

Meropeneemin ainoan metaboliitin toksisuus osoittautui eläinkokeissa samanlaiseksi kuin meropeneemillä.

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

Avaamattomana: 4 vuotta

Käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen:

Liuos laskimonsisäiseen injektioon tai infuusioon on käytettävä välittömästi. Laskimonsisäinen injektio tai infuusio on saatettava päätökseen yhden tunnin sisällä liuoksen valmistamisen aloittamisesta.

Mikrobiologisesti kannalta katsottuna valmiste on käytettävä välittömästi, ellei avaamis-/valmistus-/laimennustapa eliminoi mikrobikontaminaation riskiä.

Jos injektio-liuosta ei käytetä välittömästi, ovat sen säilytysajat ja säilytysolosuhteet käyttäjän vastuulla.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita. Käyttövalmis liuos ei saa jäätyä.

Käyttövalmiiksi saatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkauskoot)

Meropenem Medical Valley 500 mg

674 mg jauhetta 20 ml:n värittömässä lasisessa injektiopullossa, jossa on butyylikuminen tulppa ja joka on suljettu vihreällä alumiinisuojuksella.

Meropenem Medical Valley 1 g

1 348 mg jauhetta 30 ml:n värittömässä lasisessa injektiopullossa, jossa on butyylikuminen tulppa ja joka on suljettu harmaalla alumiinisuojuksella.

Lääkevalmiste on saatavilla 10 injektiopullon pakkauksissa.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Injektio

Bolusinjektiona laskimoon annettava meropeneemi saatetaan käyttövalmiiksi liuottamalla se injektioihin käytettävään steriiliin veteen.

Kuinka Meropenem Medical Valley -liuos valmistetaan

1. Pese kätesi ja kuivaa ne hyvin. Valmistele puhtas työskentelyalue.
2. Poista Meropenem Medical Valley -injektiopullo pakkauksesta. Tarkasta injektiopullo ja käytettävä viimeistään -päiväys. Tarkasta, että injektiopullo on koskematon eikä se ole vaurioitunut.
3. Poista värillinen suojuksen ja puhdista harmaa kumitulppa alkoholiin kostutetulla puhdistusliinalla. Anna kumitulpan kuivua.
4. Yhdistä uusi, steriili neula uuteen, steriiliin injektioruiskuun koskettamatta niiden päitä.
5. Vedä suositeltava määrä steriiliä, injektioihin käytettävää vettä ruiskuun. Tarvittava nestemäärä näkyy alla olevassa taulukossa:

Meropenem Medical Valley -annos	Injektioihin käytettävän veden määrä liosta varten
500 mg (milligrammaa)	10 ml (millilitraa)
1 g (gramma)	20 ml

Huomioitavaa: Jos määrätty Meropenem Medical Valley -annos on enemmän kuin 1 g, tarvitaan enemmän kuin yhden Meropenem Medical Valley -injektiopullon. Tällöin voit vetää liokset molemmista injektiopulloista yhteen ruiskuun.

6. Paina injektioruiskun neula harmaan kumitulpan keskeltä läpi ja ruiskuta suositeltava annos injektioihin käytettävää vettä Meropenem Medical Valley -injektiopulloon tai -pulloihin.
7. Poista neula injektiopullostani ja ravista injektiopulloa hyvin noin 5 sekunnin ajan tai kunnes kaikki jauhe on luennut. Puhdista harmaa kumitulppa vielä kerran uudella alkoholiin kostutetulla puhdistusliinalla ja anna kumitulpan kuivua.
8. Paina neula uudestaan läpi harmaan kumitulpan siten, että injektioruiskun mäntä on kokonaan painuneena ruiskun sisään. Pidä kiinni sekä injektioruiskusta että injektiopullostani ja käännä injektiopullo ylösalaisin.
9. Pidä neulan pää edelleen liuoksessa, vedä mäntää ulospäin ja vedä kaikki liuos injektiopullostani injektioruiskuun.
10. Poista neula ja ruisku injektiopullostani ja hävitä tyhjä injektiopullo asianmukaisesti.

11. Pidä ruiskua ylösalaisin siten, että neula osoittaa ylöspäin. Napauta ruiskua siten, että mahdolliset liuksessa olevat kuplat nousevat ruiskun yläosaan.
12. Poista ilma ruiskusta painamalla mäntää varovaisesti kunnes kaikki ilma on poistunut.
13. Jos käytät Meropenem Medical Valley -valmistetta kotona, huolehdi neulojen ja infuusioletkujen asianmukaisesta hävittämisestä. Jos lääkäri päättää lopettaa hoitosi, huolehdi käyttämättä jääneen Meropenem Medical Valley -valmisteen asianmukaisesta hävittämisestä.

Infuusio

Infusiona laskimoon annettava meropeneemi saatetaan käyttövalmiiksi liuottamalla se steriiliin veteen tai 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi- tai 50 mg/ml (5 %) glukoosi-infusionesteeseen. Muodostunut liuos laimennetaan edelleen 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi- tai 50 mg/ml (5 %) glukoosiliuoksella lopulliseen pitoisuuteen 1–20 mg/ml.

Käyttövalmiiksi saatetun lääkevalmisteen säilytysohjeet, katso kohta 6.3.

Kaikki injektiopullot on tarkoitettu vain kertakäyttöön.

Valmisteen käyttövalmiiksi saattamisessa ja annostelussa tulee noudattaa normaalia aseptiikkaa.

Liuosta on ravistettava ennen käyttöä.

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

Hävittäminen

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Medical Valley Invest AB
Brädgårdsvägen 28
236 32 Höllviken
Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

500 mg: 38463

1 g: 38466

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 07.02.2022

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

28.12.2021

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Meropenem Medical Valley 500 mg pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning

Meropenem Medical Valley 1 g pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Meropenem Medical Valley 500 mg

Varje injektionsflaska innehåller meropenemtrihydrat motsvarande 500 mg vattenfritt meropenem.

Efter beredning innehåller 1 ml lösning 50 g meropenem (se avsnitt 6.6).

Meropenem Medical Valley 1 g

Varje injektionsflaska innehåller meropenemtrihydrat motsvarande 1 g vattenfritt meropenem.

Efter beredning innehåller 1 ml lösning 50 g meropenem (se avsnitt 6.6).

Hjälpämne med känd effekt:

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

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

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning

Vitt till ljus gult pulver.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Meropenem Medical Valley 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 post-partuminfektioner
- Komlicerade infektioner i hud och mjukdelar
- Akut bakteriell meningit

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

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

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

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Tabellerna nedan ger generella doseringsrekommendationer.

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

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

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

Vuxna och ungdomar

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

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

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

Nedsatt njurfunktion

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

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 hos äldre patienter

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

Pediatrik population

Barn under 3 månaders ålder

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

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

Rekommenderad doseringsregim framgår av följande tabell:

Infektion	Dos som ska ges 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 med vikt över 50 kg

Vuxendos ska ges.

Erfarenhet saknas hos barn med nedsatt njurfunktion.

Administreringsätt

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 20 mg/kg ges som intravenös bolusinjektion under cirka 5 minuter. Det finns begränsad information beträffande tolerabilitet för att stödja administrering av doser på 40 mg/kg till barn som intravenös bolusinjektion.

Anvisningar om beredning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 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 enskild patient ska övervägas med hänsyn till lämplighet att använda en karbapenemsubstans baserat på faktorer som infektionens svårighetsgrad, prevalens av resistens mot andra lämpliga antibiotika och risk för karbapenemresistenta bakterier.

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

Resistensen hos *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* och *Acinetobacter* spp. för penemer varierar inom Europeiska Unionen. Lokala resistensmönster bör beaktas av förskrivaren.

Överkänslighetsreaktioner

Som med alla betalaktamantibiotika har allvarliga och i enstaka fall fatala överkänslighetsreaktioner rapporterats (se avsnitt 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 Medical Valley innehåller natrium

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

Meropenem Medical Valley 1 g: Detta läkemedel innehåller cirka 90 mg natrium per 1 g 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 ökad eliminationshalveringstid och plasmakoncentration av meropenem som följd. Försiktighet krävs vid samtidig behandling med probenecid och meropenem.

Den potentiella effekten av meropenem på proteinbindning av andra läkemedel eller metabolism har inte studerats. Dock är proteinbindningen så låg att inga interaktioner med andra substanser förväntas utifrån denna mekanism.

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

Orala antikoagulantia

Samtidig administrering av antibiotika och warfarin kan förhöja antikoagulationseffekten. Många fall har rapporterats med ökad antikoagulationseffekt av oralt administrerade antikoagulantia inklusive warfarin, hos patienter som samtidigt har fått antibakteriell behandling. Risken kan variera beroende på bakomliggande infektion, patientens ålder och allmäntillstånd så att bidraget från antibiotikum till ökningen av INR (international normalised ratio) är svårt att bedöma. Det rekommenderas att INR kontrolleras ofta under och strax efter samtidig behandling med antibiotika och orala antikoagulantia.

Pediatrik population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

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, paraesthesier 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 laborativa avvikelser var trombocytos (1,6 %) och ökade leverenzymmer (1,5-4,3 %).

Biverkningstabell

I tabellen nedan listas alla biverkningar enligt organklass och frekvens: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), 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

Organklasser	Frekvens	Biverkning
Infektioner och infestationer	Mindre vanliga	svampöverväxt i munhåla och underliv
Blodet och lymfsystemet	Vanliga	trombocytemi
	Mindre vanliga	agranulocytos, hemolytisk anemi, trombocytopeni, neutropeni, leukopeni, eosinofili
Immunsystemet	Mindre vanliga	anafylaxi (se avsnitt 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, laktatdehydrogenas
	Mindre vanliga	ökat bilirubin i blodet
Hud och subkutan vävnad	Vanliga	hudutslag, klåda
	Mindre vanliga	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 (AGEP) (se avsnitt 4.4)
Njurar och urinvägar	Mindre vanliga	förhöjt serumkreatinin, förhöjt serumurea
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanliga	inflammation, smärta
	Mindre vanliga	tromboflebit, smärta vid injektionsstället

Pediatrik population

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

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 som erhållits sedan godkännandet 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 metabolit 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 cellväggsyntes hos grampositiva och gramnegativa bakterier via bindning till penicillin-bindande proteiner (PBP).

Farmakokinetiskt/farmakodynamiskt (PK/PD) samband

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

Resistensmekanism

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

Lokaliserade kluster av infektioner på grund av karbapenemresistenta 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 fler än en grupp av antibakteriella substanser när den involverade mekanismen inkluderar impermeabilitet och/eller en effluxpump(ar).

Brytpunkter

Kliniska brytpunkter för MIC-bestämning enligt European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) presenteras nedan.

Kliniska MIC brytpunkter för meropenem enligt EUCAST (2021-01-01, v 11.0)		
Organism	Känsliga (S) (mg/l)	Resistenta (R) (mg/l)
<i>Enterobacteriaceae</i> (förutom meningitis)	≤ 2	> 8
<i>Enterobacteriaceae</i> (meningitis)	≤ 2	> 2
<i>Pseudomonas</i> spp. (förutom meningitis)	≤ 2	> 8
<i>Pseudomonas</i> spp. (meningitis)	≤ 2	> 2
<i>Acinetobacter</i> spp. (förutom meningitis)	≤ 2	> 8
<i>Acinetobacter</i> spp. (meningitis)	≤ 2	> 2
<i>Streptococcus</i> grupper A, B, C, G	Fotnot ⁶	Fotnot ⁶
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹ (förutom meningitis)	≤ 2	> 2
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹ (meningitis)	≤ 0,25	> 0,25
Viridansgrupp streptokocker ²	≤ 2	> 2
<i>Enterococcus</i> spp.	--	--
<i>Staphylococcus</i> spp.	Fotnot ³	Fotnot ³
<i>Haemophilus influenzae</i> ^{1,2} (förutom meningitis)	≤ 2	> 2
<i>Haemophilus influenzae</i> ^{1,2} (meningitis)	≤ 0,25	> 0,25
<i>Moraxella catarrhalis</i> ²	≤ 2	> 2
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Otillräckliga data	Otillräckliga data
<i>Neisseria meningitidis</i> ^{2,4} (förutom meningitis)	Fotnot ⁷	Fotnot ⁷
<i>Neisseria meningitidis</i> ^{2,4} (meningitis)	≤ 0,25	> 0,25
Grampositiva anaerober utom <i>Clostridium difficile</i>	≤ 2	> 8
Gramnegativa anaerober	≤ 2	> 8
<i>Listeria monocytogenes</i>	≤ 0,25	> 0,25
<i>Aerococcus sanguinicola</i> and <i>urinae</i>	≤ 0,25	> 0,25
<i>Kingella kingae</i>	≤ 0,03	> 0,03
<i>Achromobacter xylosoxidans</i>	≤ 1	> 4
<i>Bacillus</i> spp. utom <i>B. anthracis</i>	≤ 0,25	> 0,25
<i>Burkholderia pseudomallei</i>	≤ 2	> 2
Icke-artrelaterade brytpunkter ⁵	≤ 2	> 8

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

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

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

⁴ Brytpunkter avser bara meningit.

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

⁶ Känsligheten för streptokocker i grupperna A, B, C och G är härledd från penicillinkänsligheten.

⁷ Brytpunkter för allvarliga systemiska infektioner med *N. meningitidis* (meningit med eller utan sepsis) har fastställts endast för meropenem. Brytpunkten för meningit kan användas för att kategorisera meropenem för andra allvarliga infektioner.

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

Prevalens av förvärvad resistens kan variera geografiskt och över tid för utvalda arter och lokal information om resistens är önskvärd, särskilt vid behandling av svåra infektioner. Vid behov bör sakkunnig rådgivning sökas när den lokala förekomsten av resistens är sådan att nyttan av läkemedlet åtminstone vid vissa typer av infektioner kan ifrågasättas.

Följande tabell med patogener är sammanställd utifrån klinisk erfarenhet och terapeutiska riktlinjer.

Vanligtvis känsliga arter

Grampositiva aerobes

Enterococcus faecalis^s

Staphylococcus aureus (meticillinkänsliga)^f

Staphylococcus-arter (meticillinkänsliga) inklusive *Staphylococcus epidermidis*

Streptococcus agalactiae (grupp B)

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

Streptococcus pneumoniae

Streptococcus pyogenes (grupp A)

Gramnegativa aerobes

Citrobacter freundii

Citrobacter koseri

Enterobacter aerogenes

Enterobacter cloacae

Escherichia coli

Haemophilus influenzae

Klebsiella oxytoca

Klebsiella pneumoniae

Morganella morganii

Neisseria meningitidis

Proteus mirabilis

Proteus vulgaris

Serratia marcescens

Grampositiva anaerobes

Clostridium perfringens

Peptoniphilus asaccharolyticus

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

Gramnegativa anaerobes

Bacteroides caccae

Bacteroides fragilis-gruppen

Prevotella bivia

Prevotella disiens

Arter för vilka förvärvad resistens kan vara ett problem

Grampositiva aerobes

Enterococcus faecium^{s†}

Gramnegativa aerober

Acinetobacter-arter

Burkholderia cepacia

Pseudomonas aeruginosa

Organismer med nedärvd resistens

Gramnegativa aerober

Stenotrophomonas maltophilia

Legionella-arter

Andra mikroorganismer

Chlamydia pneumoniae

Chlamydia psittaci

Coxiella burnetii

Mycoplasma pneumoniae

[§] Arter som visar naturlig intermediär känslighet

[£] Alla meticillinresistenta stafylokocker är resistenta mot meropenem

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

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Den genomsnittliga plasmahalveringstiden hos friska försökspersoner är cirka 1 timme; genomsnittlig distributionsvolym är cirka 0,25 l/kg (11-27 liter) och genomsnittlig clearance är 287 ml/min vid 250 mg som sjunker till 205 ml/min vid 2 g. Doser på 500, 1 000 och 2 000 mg infunderade under 30 minuter ger medelvärden på C_{max} på cirka 23, 49 respektive 115 mikrog/ml, motsvarande värden på AUC var 39,3 och 62,3 och 153 mikrog*h/ml. Efter infusion under 5 minuter uppmättes C_{max} -värden på 52 och 112 mikrog/ml efter 500 mg respektive 1 000 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 1 000 mg administrerades var 8 timme postoperativt efter intraabdominella infektioner visade C_{max} och halveringstid jämförbara med friska försökspersoner men en större distributionsvolym på 27 liter.

Distribution

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

Metabolism

Meropenem metaboliseras genom 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 mikrobiologisk inaktiv metabolit. Fekal elimination

motsvarar endast ca 2 % av dosen. Den uppmätta renala clearance och effekten av probenecid visade att meropenem undergår både filtrering och tubulär sekretion.

Njurinsufficiens

Njurinsufficiens resulterar i högre plasma-AUC och längre halveringstid för meropenem. Det uppmättes AUC-ökningar på 2,4 gånger hos patienter med måttlig insufficiens (CrCL 33–74 ml/min), 5 gånger vid svår insufficiens (CrCL 4–23 ml/min) och 10 gånger vid hemodialys (CrCL < 2 ml/min) jämfört med friska försökspersoner (CrCL > 80 ml/min). AUC för den mikrobiologiskt inaktiva ringöppna metaboliten var också betydligt förhöjd hos patienter med nedsatt njurfunktion. Dosjustering rekommenderas till patienter med måttligt till svårt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 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 upprejade 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, 1 000 respektive 2 000 mg-doser. Jämförelse visade konsistent farmakokinetik mellan doser och halveringstid liknande dem som observerats hos vuxna hos alla utom de yngsta (< 6 månader $t_{1/2}$ 1,6 timmar). Genomsnittliga meropenem-clearancevärden var 5,8 ml/min/kg (6–12 år), 6,2 ml/min/kg (2–5 år), 5,3 ml/min/kg (6–23 månader) och 4,3 ml/min/kg (2–5 månader). Cirka 60 % av dosen utsöndras i urinen under 12 timmar som meropenem, ytterligare 12 % utsöndras som metabolit. Koncentrationer av meropenem i CSF hos barn med hjärnhinneinflammation är ungefär 20 % av motsvarande plasmanivåer även om det finns betydande inter-individuell variabilitet.

Farmakokinetiken för meropenem hos nyfödda som kräver anti-infektiös behandling visade större clearance hos nyfödda med högre kronologisk ålder eller gestationsålder med en total genomsnittlig halveringstid på 2,9 timmar. Monte Carlo-simulering baserad på en farmakokinetisk populationsmodell visade att med en dosering på 20 mg/kg var 8 timme uppnådde 60 % $T > MIC$ för *P. aeruginosa* hos 95 % prematurer 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 2 000 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 1 000 mg/kg.

Den intravenösa LD₅₀-dosen för meropenem hos gnagare är mer än 2 000 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

Oöppnad: 4 år.

Efter beredning:

De beredda lösningarna för intravenös injektion eller infusion ska användas omedelbart. Tiden mellan start av spädning till avslutning av intravenös injektion eller infusion bör inte överstiga en timme.

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

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

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Beredd lösning får ej frysas.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Meropenem Medical Valley 500 mg

674 mg pulver i en 20 ml injektionsflaska av genomskinligt glas med butylgummipropp och förseglad med grön aluminiumkapsyl.

Meropenem Medical Valley 1 g

1,348 mg pulver i en 30 ml injektionsflaska av genomskinligt glas med butylgummipropp och förseglad med grå aluminiumkapsyl.

Produkten tillhandahålls i förpackningsstorlek med 10 injektionsflaskor.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Injektion

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

Hur bereder man detta läkemedel

1. Tvätta händerna och torka dem väl. Förbered en ren arbetsyta.
2. Ta ut Meropenem Medical Valley-flaskan (injektionsflaskan) från förpackningen. Kontrollera injektionsflaskan och utgångsdatumet. Kontrollera att injektionsflaskan är hel och oskadad.
3. Ta bort det färgade locket och rengör den grå gummiproppen med en alkoholtork. Låt gummiproppen torka.
4. Anslut en ny steril nål (kanyl) till en ny steril spruta, utan att vidröra nålen.
5. Dra upp den rekommenderade mängden av sterilt vatten för injektionsvätskor i sprutan. Den mängd vätska som du behöver visas i tabellen nedan:

Dos av Meropenem Medical Valley	Mängd av "vatten för injektionsvätskor" som behövs för spädning
500 mg (milligram)	10 ml (milliliter)
1 g (gram)	20 ml

Observera: Om din ordinerade dos av Meropenem Medical Valley är mer än 1 g, kommer du behöva använda mer än en injektionsflaska av Meropenem Medical Valley. Du kan sedan dra upp vätskan från båda injektionsflaskorna in i en spruta.

6. Tryck nålen på sprutan genom mitten av den gråa gummiproppen och injicera den rekommenderade mängden "vatten för injektionsvätskor" i injektionsflaskan eller injektionsflaskorna av Meropenem Medical Valley.
7. Ta bort nålen från injektionsflaskan och skaka flaskan väl i ungefär 5 sekunder eller tills allt pulver har lösts. Rengör den grå gummiproppen på nytt med en ny alkoholtork och låt gummiproppen torka.
8. Med kolven till sprutan helt i botten, sätt tillbaka nålen genom den grå gummiproppen. Du måste sedan hålla i både sprutan och injektionsflaskan och vända injektionsflaskan med sprutan upp och ned.
9. Dra tillbaka kolven med nålspetsen kvar i vätskan och dra all vätska i injektionsflaskan in i sprutan.
10. Ta bort nål och spruta från injektionsflaskan och kasta den tomma injektionsflaskan på ett säkert ställe.
11. Håll sprutan upprätt med nålen pekande uppåt. Knacka lätt på sprutan så att eventuella bubblor i vätskan stiger till toppen av sprutan.
12. Ta bort eventuell luft i sprutan genom att försiktigt trycka kolven tills all luft är borta.
13. Om du använder Meropenem Medical Valley hemma, kassera alla använda nålar och infusions slangar som du har använt på ett lämpligt sätt. Om din läkare beslutar att avsluta behandlingen, kassera oanvänd Meropenem Medical Valley på ett lämpligt sätt.

Infusion

För intravenös infusion av meropenem kan injektionsflaskor beredas med sterilt vatten, 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid eller 50 mg/ml (5 %) glukos (dextros) infusionsvätska, lösning. Den erhållna lösningen spädes vidare med 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid eller 50 mg/ml (5 %) glukos (dextros) infusionsvätska till en slutlig koncentration av 1 till 20 mg/ml.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning finns i avsnitt 6.3.

Varje injektionsflaska är avsedd endast för engångsanvändning.

Aseptiska standardtekniker ska användas för beredning och administrering av lösningen.

Lösningen ska skakas före användning.

Kontrollera den färdigberedda lösningen visuellt med avseende på partiklar före användning. Endast klar, ljusgul lösning utan partiklar ska användas.

Destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Medical Valley Invest AB
Brädgårdsvägen 28
236 32 Höllviken
Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

500 mg: 38463

1 g: 38466

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 07.02.2022

Datum för den senaste förnyelsen:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

28.12.2021