

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Meropenem Thrive 500 mg injektio-/infuusiokuiva-aine liuosta varten

Yksi injektio- tai infuusiopullo sisältää meropeneemitrihydraattia määrän, joka vastaa 500 mg vedetöntä meropeneemia.

Meropenem Thrive 1 g injektio-/infuusiokuiva-aine liuosta varten.

Yksi injektio- tai infuusiopullo sisältää meropeneemitrihydraattia määrän, joka vastaa 1 g vedetöntä meropeneemia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi 500 mg:n injektio- tai infuusiopullo sisältää 104 mg natriumkarbonaattia, joka vastaa noin 2 mEq natriumia (noin 45,1 mg).

Yksi 1 g:n injektio- tai infuusiopullo sisältää 208 mg natriumkarbonaattia, joka vastaa noin 4 mekv natriumia (noin 90,2 mg).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6. 1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektio -/infuusiokuiva-aine, liuosta varten.

Valkoinen tai hieman kellertävä kiteinen jauhe.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Meropenem Thrive on tarkoitettu seuraavien infektioiden hoitoon aikuisilla ja vähintään 3 kuukauden ikäisillä lapsilla (ks. kohdat 4.4 ja 5.1):

- Vaikea keuhkokuume, mukaan lukien sairaalaan ja hengityskoneeseen liittyvä keuhkokuume.
- Bronko- keuhkoinfektiot kystisessä fibroosissa
- Komplisoituneet virtsatieinfektiot
- Komplisoituneet vatsansisäiset infektiot
- Synnytyksen aikaiset ja sen jälkeiset infektiot

- Komplisoituneet ihon ja pehmytkudoksen infektiot
- Akuutti bakteeriperäinen aivokalvontulehdus

Meropeneemi Thriveä voidaan käyttää hoidettaessa neutropeenisiä potilaita, joilla epäillään olevan bakteeri-infektiosta johtuva kuume.

Jos potilaalla on bakteremia, joka liittyy tai jonka epäillään liittyvän johonkin edellä mainituista infektioista.

Antibakteerisen lääkehoidon tarkoituksenmukaista käyttöä koskevat viralliset ohjeet on otettava huomioon.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Alla olevissa taulukoissa annetaan yleiset annostussuositukset.

Meropeneemin annostuksessa ja hoidon kestossa on otettava huomioon hoidettavan infektion tyyppi, sen vaikeusaste ja kliininen vaste.

Enintään 2 g:n annos kolmesti vuorokaudessa aikuisille ja nuorille ja enintään 40 mg:n/kg annos kolmesti vuorokaudessa lapsille saattaa olla erityisen sopiva hoidettaessa tietyn tyyppisiä infektioita, kuten vähemmän herkkien bakteerilajien aiheuttamia infektioita (esim. *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp.) tai hyvin vakavia infektioita.

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa on otettava huomioon myös annostus (ks. jäljempänä).

Aikuiset ja nuoret

Infektiot	Annos annetaan 8 tunnin välein
Vaikea keuhkokuume, mukaan lukien sairaalaan ja hengityskoneeseen liittyvä keuhkokuume.	500 mg tai 1 g
Bronko- keuhkoinfektiot kystisessä fibroosissa	2 g
Komplisoituneet virtsatieinfektiot	500 mg tai 1 g
Komplisoituneet vatsansisäiset infektiot	500 mg tai 1 g
Synnytyksen aikaiset ja sen jälkeiset infektiot	500 mg tai 1 g
Komplisoituneet ihon ja pehmytkudoksen infektiot	500 mg tai 1 g

Akuutti bakteeriperäinen aivokalvontulehdus	2 g
Kuumeisten neutropeenisten potilaiden hoito	1 g

Meropeneemi annetaan yleensä laskimonsisäisenä infuusiona noin 15-30 minuutin aikana (ks. kohdat 6. 2, 6. 3 ja 6. 6).

Vaihtoehtoisesti enintään 1 g:n annokset voidaan antaa bolusinjektiona laskimoon noin 5 minuutin aikana. Saatavilla on rajallisesti turvallisuustietoa, joka tukee 2 g: n annoksen antamista aikuisille bolusinjektiona laskimoon.

Munuaisten vajaatoiminta

Aikuisten ja nuorten annosta on muutettava, kun kreatiniinipuhdistuma on alle 51 ml/min, kuten on esitetty alla. Näiden annosmuutosten antamisen tueksi on rajallisesti tietoa kerta-annoksella 2 g.

Kreatiniinipuhdistuma (ml/min)	Annos (perustuu 500 mg: n tai 1 g:n tai 2 g:n ”yksikköannokseen”, ks. yllä oleva taulukko)	Esiintymistiheys
26-50	kerta-annos	12 tunnin välein
10 - 25	puolet kerta-annoksesta	12 tunnin välein
< 10	puolet kerta-annoksesta	24 tunnin välein

Meropeneemi poistuu elimistöstä hemodialyysillä ja hemofiltratiolla. Tarvittava annos tulee antaa hemodialyysisyklin päätyttyä.

Peritoneaalidialyysihoidon saaville potilaille ei ole vahvistettuja annossuosituksia.

Maksan vajaatoiminta

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen, jos potilaalla on maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.4).

Annos iäkkäillä potilailla

Annosta ei tarvitse muuttaa iäkkäillä potilailla, joiden munuaisten toiminta on normaali tai kreatiniinipuhdistuma yli 50 ml/min.

Pediatriset potilaat

Alle 3 kk:n ikäiset lapset:

Meropeneemin turvallisuutta ja tehoa alle 3 kuukauden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu eikä optimaalista annostusta ole tunnistettu. Rajalliset farmakokineettiset tiedot viittaavat kuitenkin siihen, että 20 mg/kg 8 tunnin välein saattaa olla sopiva hoito (ks. kohta 5.2).

Lapset 3 kk - 11 v ja enintään 50 kg

Suosittelut annostusohjeet on esitetty seuraavassa taulukossa:

Infektio	Annos annetaan 8 tunnin välein
Vaikea keuhkokuume, mukaan lukien sairaalaan ja hengityskoneeseen liittyvä keuhkokuume	10 tai 20 mg/kg
Bronko- keuhkoinfektiot kystisessä fibroosissa	40 mg/kg
Komplisoituneet virtsatieinfektit	10 tai 20 mg/kg
Komplisoituneet vatsansisäiset infektiot	10 tai 20 mg/kg
Komplisoituneet ihon ja pehmytkudoksen infektiot	10 tai 20 mg/kg
Akuutti bakteeriperäinen aivokalvontulehdus	40 mg/kg
Kuumeisten neutropeenisten potilaiden hoito	20 mg/kg

Yli 50 kg painavat lapset

Aikuisten annos on annettava.

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavien lasten hoidosta ei ole kokemusta.

Antotapa

Meropeneemi annetaan yleensä laskimonsisäisenä infuusiona noin 15-30 minuutin aikana (ks. kohdat 6. 2, 6. 3 ja 6. 6). Vaihtoehtoisesti meropeneemia voidaan antaa enintään 20 mg/kg boluksena laskimoon noin 5 minuutin ajan. Saatavilla on rajoitetusti turvallisuustietoa, joka tukee 40 mg/kg: n annoksen antamista lapsille bolusinjektiona laskimoon.

Katso kohdasta 6.6 ohjeet lääkkeen sekoittamiseen ennen käyttöä.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille

Yliherkkyys jollekin muulle karbapeneemiryhmän bakteerilääkkeelle.

Vaikea yliherkkyys (esim. anafylaktinen reaktio, vaikea ihoreaktio) jonkin muun tyyppiselle beetalaktaamilääkkeelle (esim. penisilliineille tai kefalosporiineille).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Valittaessa doripeneemiä yksittäisen potilaan hoitoon on otettava huomioon karbapeneemien aiheellisuus mm. seuraavien tekijöiden perusteella: infektion vaikeusaste, resistenssin esiintyvyys muille sopiville bakteerilääkkeille ja riskit karbapeneemeille resistenttien bakteerien valikoitumiseen.

Enterobacteriaceae, Pseudomonas aeruginosa ja Acinetobacter spp. -resistenssi

Resistenssi *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* ja *Acinetobacter* spp. -bakteerien peneneille vaihtelee Euroopan unionissa. Lääkettä määrääviä lääkäreitä kehoitetaan ottamaan huomioon näiden bakteerien paikallisen resistenssin peneneille.

Yliherkkyysoireet

Kuten kaikkien beetalaktaamiantibioottien kohdalla, vakavia ja joskus kuolemaan johtaneita yliherkkyysoireita on raportoitu (ks. kohdat 4.3 ja 4.8).

Potilaat, jotka ovat aiemmin olleet yliherkkiä karbapeneemille, penisilliineille tai muille beetalaktaamiantibiooteille, voivat myös olla yliherkkiä meropeneemille. Ennen meropeneemihoidon aloittamista on tutkittava huolellisesti beetalaktaamiantibioottien aikaisemmat yliherkkyysoireet.

Jos hoidon yhteydessä ilmenee vakava allerginen reaktio, hoito on keskeytettävä ja on ryhdyttävä tarvittaviin hoitotoimenpiteisiin.

Meropeneemia saavilla potilailla on raportoitu vaikeita ihoreaktioita, kuten Stevens-Johnsonin oireyhtymää (SJS), toksista epidermaalista nekrolyysia (TEN), eosinofiliaa ja systeemioireisiin (DRESS), erythema multiforme (EM) ja akuuttia yleistynyttä eksantematoottista pustuloosia (AGEP) (ks. kohta 4.8). Jos näihin reaktioihin viittaavia merkkejä ja oireita ilmenee, meropeneemihoidon lopettaminen on lopetettava välittömästi ja on harkittava vaihtoehtoja hoitoon.

Antibiootteihin liittyvä koliitti

Antibiootteihin liittyvää koliittia ja pseudomembranoottista koliittia on raportoitu lähes kaikkien bakteerilääkkeiden, myös meropeneemin, käytön yhteydessä, ja niiden vaikeusaste voi vaihdella lievistä hengenvaaralliseen. Siksi on tärkeää ottaa tämä huomioon diagnosoitaessa potilaita, joilla esiintyy ripulia meropeneemihoidon aikana tai sen jälkeen (ks. kohta 4.8). Meropeneemihoidon lopettamista ja spesifisen *Clostridioides difficile* -hoidon antamista on harkittava. Peristaltiikkaa estäviä lääkevalmisteita ei pidä antaa.

Kouristuskohdaukset

Kouristuskohdauksia on raportoitu harvoin karbapeneemihoidon aikana, mukaan lukien meropeneemi (ks. kohta 4.8).

Maksan toiminnan seuranta

Maksan toimintaa on seurattava tarkoin meropeneemihoidon aikana maksatoksisuuden riskin (maksan toimintahäiriö, johon liittyy kolestaasi ja sytolyysi) vuoksi (ks. kohta 4.8).

Käyttö potilailla, joilla on maksasairaus: Potilaiden, joilla on ennestään maksasairaus, maksan toimintaa on seurattava meropeneemihoidon aikana. Annosta ei tarvitse muuttaa (ks. kohta 4.2).

Suora antiglobuliinikoe (Coombsin koe) serokonversio

Positiivinen suora tai epäsuora Coombsin testi voi kehittyä meropeneemihoidon aikana.

Samanaikainen käyttö valproiinihapon/natriumvalproaatin/valpromidin kanssa

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

Meropenem Thrive Injektio -/infuusiokuiva-aine, liuosta varten sisältää natriumia.

Meropenem Thrive 500 mg: Tämä lääkevalmiste sisältää 45,1 mg natriumia 500 mg: aa kohden, mikä vastaa 2,25% WHO:n aikuisille suosittelemasta 2 g: n enimmäisvuorokausiannoksesta.

Meropenem Thrive 1 g: Tämä lääkevalmiste sisältää 90,2 mg natriumia per 1 g, mikä vastaa 4,50% WHO:n aikuisille suosittelemasta 2 g: n enimmäisvuorokausiannoksesta.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Spesifisiä yhteisvaikutustutkimuksia probenesidiä lukuun ottamatta ei ole tehty.

Probenesidi kilpailee meropeneemin kanssa aktiivisesta tubulaarisesta erityksestä ja estää siten meropeneemin erittymistä munuaisten kautta, mikä lisää meropeneemin eliminaation puoliintumisaikaa ja plasmapitoisuutta. Varovaisuutta on noudatettava, jos probenesidia annetaan samanaikaisesti meropeneemin kanssa.

Meropeneemin mahdollista vaikutusta muiden lääkevalmisteiden proteiineihin sitoutumiseen tai metaboliaan ei ole tutkittu. Proteiineihin sitoutuminen on kuitenkin niin vähäistä, että yhteisvaikutuksia muiden yhdisteiden kanssa ei ole odotettavissa tämän mekanismin perusteella.

Veren valproiinihappopitoisuuden on raportoitu pienentyneen, kun sitä on annettu samanaikaisesti karbapeneemin kanssa, mikä on johtanut valproiinihappopitoisuuden pienenemiseen 60-100 % noin kahdessa päivässä. Valproiinihapon/natriumvalproaatin/valpromidin ja karbapeneemin samanaikaista käyttöä ei voida hallita nopean alkamisen ja vähenemisen laajuuden vuoksi, joten sitä on vältettävä (ks. kohta 4.4).

Oraaliset antikoagulantit

Antibioottejen ja varfariinin samanaikainen käyttö saattaa vahvistaa varfariinin hyytymistä estävää tehoa. Suun kautta annettujen antikoagulanttien, myös varfariinin, antikoagulanttivaikutusten on raportoitu lisääntyneen potilailla, jotka saavat samanaikaisesti antibakteerisia lääkkeitä. Riski voi

vaihdella potilaan infektion, iän ja yleisen tilan mukaan, joten antibiootin osuutta INR:n (kansainvälinen normalisoitu suhde) nousuun on vaikea arvioida. On suositeltavaa, että INR-arvoa seurataan usein antibioottien ja oraalisen antikoagulantin samanaikaisen käytön aikana ja pian sen 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 Eperzanin käytöstä raskaana oleville naisille.

Eläinkokeet eivät osoita suoria tai epäsuoria haitallisia vaikutuksia lisääntymistoksisuutta koskien (ks. kohta 5.3).

Varmuuden vuoksi käyttöä on suositeltavaa välttää raskauden aikana.

Imetys

Pieniä määriä meropeneemia on raportoitu erittyvän ihmisen rintamaitoon. Meropeneemia ei pidä käyttää imettävillä naisilla, ellei mahdollinen hyöty äidille ole suurempi kuin mahdollinen riski lapselle.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

Tiivistelmä turvallisuusprofiilista

Tarkasteltaessa 4 872 potilasta, joilla oli 5 026 meropeneemihoitoa, yleisimmin raportoidut meropeneemiin liittyvät haittavaikutukset olivat ripuli (2,3%), ihottuma (1,4%), pahoinvointi/oksentelu (1,4%) ja pistoskohdan tulehdus (1,1%). Yleisimmin raportoidut meropeneemiin liittyvät laboratoriohaittatapahtumat olivat trombosytoosi (1,6%) ja kohonneet maksaentsyymiarvot (1,5-4,3%).

Haittareaktiot taulukon muodossa

Alla olevassa taulukossa kaikki haittavaikutukset on lueteltu elinjärjestelmän ja esiintymistiheyden mukaan: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $<1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1000$, $<1/100$),

harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $<1/1000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Ei-toivotut vaikutukset on esitetty jokaisessa frekvenssiluokassa alenevassa vakavuusasteessa.

Taulukko 1		
Elinjärjestelmäluokitus	Esiintymistiheys	Tapahtuma
Infektiot	Ei yleinen	suun ja emättimen kandidiaasi
Veren ja lymfaattisen järjestelmän häiriöt	Yleinen	trombosytoosi
	Ei yleinen	eosinofilia, trombosytopenia, leukopenia, neutropenia, agranulosytoosi, hemolyyttinen anemia
Immuunijärjestelmän häiriöt	Ei yleinen	angioedeema, anafylaksia (ks. kohdat 4.3 ja 4.4)
Psykiatriset häiriöt Hermostojärjestelmän häiriöt	Harvinainen	sekavuustila
	Yleinen	päänsärky
	Ei yleinen	Parestesia
Ruoansulatuskanavan häiriöt	Harvinainen	kouristukset (ks. kohta 4.4)
	Yleinen	ripuli, oksentelu, pahoinvointi, mahakipu
	Ei yleinen	antibiootteihin liittyvä koliitti (ks. kohta 4.4)
Hepatobiliaariset häiriöt	Yleinen	kohonneet transaminaasiarvot, kohonnut veren alkalinen fosfataasiarvo, kohonnut veren laktaattidehydrogenaasiarvo.
	Ei yleinen	veren bilirubiiniarvojen nousu
Iho ja ihon alainen kudος	Yleinen	ihottuma, kutina
	Ei yleinen	nokkosihottuma (urtikaria), toksinen epidermaalinen nekrolyysi, Stevens-Johnsonin oireyhtymä, erythema multiforme (ks. kohta 4.4).
	Ei tiedossa	lääkereaktiot, joihin liittyy eosinofiliaa ja systeemioireita (DRESS-OIREYHTYMÄ), akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi (ks. kohta 4.4).

Munuaisten ja virtsateiden häiriöt	Ei yleinen	veren kreatiniinipitoisuuden suureneminen, veren ureapitoisuuden suureneminen
Yleisoireet ja antokohdassa todettavat haitat	Yleinen	tulehdus, kipu
	Ei yleinen	tromboflebiitti, kipu pistoskohdassa

Pediatriset potilaat

Meropeneemillä on myyntilupa yli 3 kuukauden ikäisille lapsille. Käytettävissä olevien rajallisten tietojen perusteella ei ole näyttöä haittavaikutusten riskin suurenemisesta lapsilla. Kaikki ilmoitukset olivat yhdenmukaisia aikuisväestössä havaittujen tapahtumien kanssa.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Suhteellinen yliannostus voi olla mahdollista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, jos annosta ei ole säädetty kohdassa 4.2 kuvatulla tavalla. Rajalliset markkinoille tulon jälkeiset kokemukset osoittavat, että jos haittavaikutuksia ilmenee yliannostuksen jälkeen, ne ovat yhdenmukaisia kohdassa 4.8 kuvatun haittavaikutusprofiilin kanssa, ovat yleensä lieviä ja häviävät hoidon lopettamisen tai annoksen pienentämisen yhteydessä. Oireenmukaisia hoitoja on harkittava. Henkilöillä, joiden munuaistoiminta on normaali, munuaiset eliminoituvat nopeasti.

Hemodialyysi poistaa meropeneemin ja sen metaboliitin.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: systeemiset bakteerilääkkeet, karbapeneemit

ATC-koodi: J01DH02

Farmakokinetiikka

Meropeneemi vaikuttaa bakteereihin estämällä grampositiivisten ja gramnegatiivisten bakteerien bakteeriseinämiä synteesiä sitoutumalla penisilliiniä sitoviin proteiineihin (PBPS).

Farmakokineettinen/farmakodynaaminen suhde

Muiden beetalaktaamilääkkeiden tavoin on osoitettu, että aika, jolloin meropeneemin pitoisuus ylittää MIC-arvon ($T > MIC$), korreloi parhaiten tehon kanssa. Prekliinisissä malleissa meropeneemin osoitettiin olevan aktiivinen, kun pitoisuudet plasmassa ylittivät tartunnan saaneiden organismien MIC-arvon noin 40% annostusvälistä. Tätä tavoitetta ei ole määritetty kliinisesti.

Resistenssimekanismi

Bakteerien resistenssi meropeneemille voi johtua: (1) gramnegatiivisten bakteerien ulomman kalvon läpäisevyyden heikkenemisestä (johtuen poriinien tuotannon heikkenemisestä) (2) kohde-PBP:n affiniteetin heikkenemisestä (3) effluksipumpun komponenttien lisääntyneestä ilmentymisestä ja (4) karbapeneemejä hydrolysoivien beetalaktamaasien tuotannosta.

Euroopan unionissa on raportoitu karbapeneemiresistenttien bakteerien aiheuttamia paikallisia infektioryhmiä.

Meropeneemin ja kinolonien, aminoglykosidien, makrolidien ja tetrasykliinien ryhmään kuuluvien lääkeaineiden välillä ei ole kohdepohjaista ristiresistenssiä. Bakteerit voivat kuitenkin olla resistenttejä useammalle kuin yhdelle bakteerilääkeryhmälle, kun mekanismiin sisältyy läpäisemättömyys ja/tai poistopumppu(t).

Herkkyden raja-arvot

Euroopan mikrobilääkeherkkyyden testauskomitea (EUCAST) MIC-testauksen kliiniset raja-arvot on esitetty alla.

EUCASTin meropeneemin kliiniset MIC-RAJA-ARVOT (2020-01-01, v 10.0)

Organismi	Herkkä (S) (mg/l)	Resistentti (R) (mg/l)
<i>Enterobakteerit</i>	≤ 2	> 8
<i>Pseudomonas</i> spp.	≤ 2	> 8
<i>Acinetobacter</i> spp.	≤ 2	> 8
Streptococcus-ryhmät A, B, C, G	Huomautus 5	Huomautus 5

<i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹	≤ 2	> 2
Viridansryhmän streptokokki ²	≤ 2	> 2
<i>Staphylococcus</i> spp.	Huomautus 3	Huomautus 3
<i>Haemophilus influenzae</i> ¹ 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
Gramnegatiiviset anaerobiset bakteerit	≤ 2	> 8
<i>Listeria monocytogenes</i>	≤ 0,25	> 0,25
Lajista riippumattomat raja-arvot:	≤ 2	> 8
<i>Kingella kingae</i>	≤ 0,03	> 0,03
<i>Enterococcus</i> spp.	--	--
<i>Aerococcus sanguinicola</i> ja <i>urinae</i>	≤ 0,25	> 0,25
<i>Burkholderia pseudomallei</i>	≤ 2	> 2

¹ Meropeneemin *Streptococcus pneumoniae* ja *Haemophilus influenzae* raja-arvot aivokalvontulehduksessa ovat ≤ 0,25 mg/l (herkkä) ja > 0,25 mg/l (resistentti).

² Ei-herkät isolaatit ovat harvinaisia tai niitä ei ole vielä raportoitu. Tällaisen isolaatin tunnistus- ja mikrobilääkeherkkyystestin tulos on vahvistettava ja isolaatti lähetettävä vertailulaboratorioon.

³ Stafylokokkien herkkyys karbapeneemeille on johdettu kefoksitiiniherkkydestä.

⁴ Keskeytysarvot liittyvät vain aivokalvontulehdukseen.

⁵ Streptokokkiryhmiä A, B, C ja G herkkyys karbapeneemeille on päätelty bentsyyliipenisilliiniherkkydestä.

Hankinnaisen resistenssin esiintyvyys tietyissä mikrobisuvuissa voi vaihdella alueesta ja ajasta riippuen, ja paikalliset resistenssitiedot ovat tärkeitä erityisesti vaikeita infektioita hoidettaessa. Asiantuntijan mielipidettä on kysyttävä tarvittaessa, kun resistenssiä esiintyy paikallisesti siten, että aineen käyttö ainakin joissakin infektioityypeissä on kyseenalaista.

Seuraava taulukko taudinaiheuttajista on johdettu kliinisestä kokemuksesta ja hoito-ohjeista.

Yleisesti herkät lajit

Grampositiiviset aerobiset lajit

Enterococcus faecalis §

Staphylococcus aureus (metisilliiniherkkä) £

Staphylococcus spp. (metisilliinille herkät), mukaan lukien *Staphylococcus epidermidis*

Streptococcus agalactiae (ryhmä B)

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

Streptococcus pneumoniae -bakteerit

Streptococcus pyogenes (ryhmä A)

Gramnegatiiviset aerobiset bakteerit

Citrobacter freundii

Citrobacter koseri

Enterobacter aerogenes

Enterobacter cloacae

Escherichia coli

Haemophilus influenzae

Klebsiella oxytoca

Klebsiella pneumoniae

Morganella morganii

Meningokokki

Proteus mirabilis

Proteus vulgaris

Serratia marcescens

Grampositiiviset anaerobiset bakteerit

Clostridium perfringens

Peptoniphilus asaccharolyticus

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

Gramnegatiiviset anaerobiset bakteerit

Bacteroides caccae

Bacteroides fragilis

Prevotella bivia

Prevotella disiens

Lajit, joilla hankittu resistenssi voi olla ongelma

Grampositiiviset aerobiset lajit

Enterococcus faecium

Gramnegatiiviset aerobiset bakteerit

Acinetobacter-lajit

Burkholderia cepacia

Pseudomonas aeruginosa

Luonnostaan resistentti organismi

Gramnegatiiviset aerobiset bakteerit

Stenotrophomonas maltophilia

Legionella-lajit

Muut mikro-organismit

Chlamydophila pneumoniae

Chlamydophila psittaci

Coxiella burnetii

Mycoplasma pneumoniae -infektiot

§ Lajit, joilla on luonnollinen keskitason herkkyys

Kaikki metisilliiniresistentit stafylokokit ovat resistenttejä meropeneemille

† Resistenssitaso $\geq 50\%$ yhdessä tai useammassa EU-maassa.

Räkätauti ja melioidoosi: Meropeneemin käyttö ihmisillä perustuu *in vitro* -tietoihin *B. mallein* ja *B. pseudomallein* herkkyudesta ihmisille ja rajallisiin tietoihin ihmisistä. Hoitavan lääkärin on tutustuttava pernaruton hoitoa koskeviin kansallisesti ja/tai kansainvälisesti sovittuihin käytäntöihin (consensus documentation - aineistoon).

5.2 Farmakokineetiikka

Terveillä koehenkilöillä keskimääräinen puoliintumisaika plasmassa on noin 1 tunti; keskimääräinen jakautumistilavuus on noin 0,25 l/kg (11-27 l) ja keskimääräinen puhdistuma on 287 ml/min 250 mg:n annoksella ja laskee 205 ml:aan/min 2 g:n annoksella. 500, 1000 ja 2000 mg annostukset 30 minuutin sisällä omaavat vastaavasti keskimäärin 23, 49 ja 115 $\mu\text{g/ml}$. Vastaavat AUC-arvot olivat 39,3, 62,3 ja 153 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. Viiden minuutin infuusion jälkeen C_{max} -arvot ovat 52 $\mu\text{g/ml}$ 500 mg:n annoksen jälkeen ja 112 $\mu\text{g/ml}$ 1000 mg:n annoksen jälkeen. Kun toistuvia annoksia annetaan 8 tunnin välein henkilöille, joiden munuaisten toiminta on normaali, meropeneemi ei kumuloidu.

Tutkimuksessa, jossa 12 potilasta sai meropeneemia 1000 mg 8 tunnin välein leikkauksen jälkeen

vatsansisäisiin infektioihin, C_{max} ja puoliintumisaika olivat verrattavissa normaaleihin tutkimushenkilöihin, mutta jakautumistilavuus oli suurempi 27 l.

Jakautuminen

Meropeneemin keskimääräinen sitoutuminen plasman proteiineihin oli noin 2 % ja pitoisuudesta riippumaton. Nopean annostelun jälkeen (5 minuuttia tai vähemmän) farmakokinetiikka on biekspotentiaalista, mutta tämä on paljon vähemmän ilmeistä 30 minuutin infuusion jälkeen. Meropeneemin on osoitettu tunkeutuvan hyvin useisiin kehon nesteisiin ja kudoksiin, mukaan lukien keuhkoihin, keuhkoputkien eritteisiin, sappeen, aivo-selkäydinnesteeseen, gynekologisiin kudoksiin, ihoon, faskiaan, lihaksiin ja vatsakalvon eksudaatteihin.

Biotransformaatio

Meropeneemi metaboloituu beetalaktaamirenkaan hydrolyysin kautta tuottaen mikrobiologisesti inaktiivisen metaboliitin. In vitro meropeneemin herkkyys hydrolyysille ihmisen dehydropeptidaasi I: n (DHP-I) vaikutuksesta on heikentynyt imipeneemiin verrattuna, eikä DHP-I: n estäjän samanaikainen käyttö ole tarpeen.

Eliminaatio

Meropeneemi erittyy pääasiassa muuttumattomana munuaisten kautta; noin 70% (50- 75%) annoksesta erittyy muuttumattomana 12 tunnin kuluessa. Lisäksi 28% erittyy mikrobiologisesti inaktiivisena metaboliittina. Ulostessa eliminaatio on vain noin 2% annoksesta. Mitattu munuaispuhdistuma ja probenesidin vaikutus osoittavat, että meropeneemi käy läpi sekä suodatuksen että tubulaarisen erityksen.

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoiminta suurentaa plasman AUC-arvoa ja pidentää meropeneemin puoliintumisaikaa. AUC-arvo kasvoi 2,4-kertaiseksi potilailla, joilla oli keskivaikea vajaatoiminta (CrCL 33-74 ml/min), 5-kertaiseksi potilailla, joilla oli vaikea vajaatoiminta (CrCL 4-23 ml/min), ja 10-kertaiseksi hemodialyysipotilailla (CrCL <2 ml/min) verrattuna terveisiin tutkittaviin (CrCL >80 ml/min). Munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla mikrobiologisesti inaktiivisen rengasmetaboliitin AUC-arvo suureni myös huomattavasti. Annoksen mukauttamista suositellaan potilaille, joilla on keskivaikea ja vaikea munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.2).

Meropeneemi eliminoiduu hemodialyysillä, ja puhdistuma hemodialyysin aikana on noin 4 kertaa suurempi kuin anuriapotilailla.

Maksan vajaatoiminta

Alkoholikirroosipotilailla tehdyssä tutkimuksessa ei todettu maksasairauden vaikuttavan meropeneemin farmakokinetiikkaan toistuvien annosten jälkeen.

Aikuiset potilaat

Potilailla tehdyssä farmakokineettisissä tutkimuksissa ei ole havaittu merkitseviä farmakokineettisiä eroja verrattuna terveisiin koehenkilöihin, joilla on vastaava munuaistoiminta. 79 vatsansisäistä infektiota tai keuhkokuumetta sairastavan potilaan tiedoista kehitetty populaatiomalli osoitti keskustilavuuden riippuvan painosta ja puhdistuman riippuvan kreatiniinipuhdistumasta ja iästä.

Lapset

Farmakokinetiikka infektion saaneilla imeväisillä 10 mg:n, 20 mg:n ja 40 mg:n/kg annoksilla osoitti C_{max}-arvojen olevan suunnilleen samat kuin aikuisilla 500 mg:n, 1000 mg:n ja 2000 mg:n annoksilla. Vertailu osoitti, että annosten ja puoliintumisaikojen välinen farmakokinetiikka oli samanlainen kuin aikuisilla kaikilla paitsi nuorimmilla tutkimushenkilöillä (<6 kuukautta t_{1/2} 1,6 tuntia). Meropeneemin keskimääräiset puhdistuma-arvot olivat 5,8 ml/min/kg (6-12-vuotiaat), 6,2 ml/min/kg (2-5-vuotiaat), 5,3 ml/min/kg (6-23 kuukautta) ja 4,3 ml/min/kg (2-5 kuukautta). Noin 60% annoksesta erittyy virtsaan 12 tunnin kuluessa meropeneemina ja 12% metaboliittina. Meropeneemin pitoisuudet aivo-selkäydinnesteessä meningiittiä sairastavilla lapsilla ovat noin 20% samanaikaisista pitoisuuksista plasmassa, vaikka yksilöiden välillä on merkittävää vaihtelua. Meropeneemin farmakokinetiikka vastasyntyneillä, jotka tarvitsivat anti-infektiohoitoa, osoitti suurempaa puhdistumaa vastasyntyneillä, joilla oli korkeampi kronologinen tai gestaatioikä ja joiden keskimääräinen puoliintumisaika oli keskimäärin 2,9 tuntia. Populaatiofarmakokineettiseen malliin perustuva Monte Carlon simulaatio osoitti, että annoksella 20 mg/kg 8 tunnin välein saavutettiin *P. aeruginosan* 60%: n T>MIC-ARVO 95%:lla enneaikaisista ja 91%:lla täysiaikaisista vastasyntyneistä.

Vanhukset

Farmakokineettiset tutkimukset terveillä iäkkäillä henkilöillä (65-80- vuotiailla) ovat osoittaneet plasmapuhdistuman pienenevän, mikä korreloi ikään liittyvän kreatiniinipuhdistuman pienenemisen kanssa, ja muun kuin munuaispuhdistuman pienenevän. Annosta ei tarvitse muuttaa iäkkäillä potilailla, lukuun ottamatta keskivaikeaa tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (ks. kohta 4.2).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Eläinkokeet osoittavat, että munuaiset sietävät meropeneemia hyvin. Histologista näyttöä munuaistiehyen vaurioista havaittiin hiirillä ja koirilla vain 2000 mg/kg:n ja sitä suuremmilla

annoksilla kerta-annoksen jälkeen ja apinoilla 500 mg/kg:n ja sitä suuremmilla annoksilla 7 vuorokauden tutkimuksessa.

Keskushermosto sietää meropeneemin yleensä hyvin. Vaikutuksia havaittiin jyrsijöillä tehdyissä akuuttia toksisuutta koskevissa tutkimuksissa annoksilla, jotka ylittivät 1000 mg/kg.

Meropeneemin laskimonsisäinen LD50 jyrsijöillä on yli 2000 mg/kg.

Toistuvilla annoksilla tehdyissä tutkimuksissa, jotka kestivät enintään 6 kuukautta, havaittiin vain vähäisiä vaikutuksia, mukaan lukien punasoluparametrien lasku koirilla.

Mutageenisuudesta ei ollut näyttöä tavanomaisessa testiakussa eikä lisääntymistoksisuudesta, mukaan lukien teratogeenisuudesta, rotilla tehdyissä tutkimuksissa annoksella 750 mg/kg ja apinoilla annoksella 360 mg/kg.

Meropeneemin herkkyuden lisääntymisestä nuorilla eläimillä ei ollut näyttöä verrattuna aikuisiin eläimiin. Laskimoon annettu lääkekuoto oli hyvin siedetty eläinkokeissa.

Meropeneemin ainoalla metaboliitilla oli samankaltainen toksisuusprofiili eläinkokeissa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Vedetön natriumkarbonaatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

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

6.3 Kesto aika

2 vuotta

Käyttökuntoon saattamisen jälkeen:

Laskimonsisäinen bolusinjektio

Valmistetaan bolusinjektioneste liuottamalla lääkevalmiste injektionesteisiin käytettävään veteen siten, että lopullinen pitoisuus on 50 mg/ml. Käyttövalmiin bolusinjektionesteen on osoitettu säilyvän kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina 3 tuntia enintään 25 °C:ssa tai 12 tuntia jääkaapissa (2-8 °C).

Valmiste on mikrobiologisesti kannalta käytettävä heti, ellei avaamis-/käyttökuntoon saattamisen ennakoimiseksi mikrobiologista saastumista.

Jos infuusioliuosta ei käytetä välittömästi, ovat käytössä olevan valmisteen säilytysajat ja -olosuhteet käyttäjän vastuulla.

Infusion anto laskimoon

Infuusioneste valmistetaan luottamalla lääke joko 0,9-prosenttiseen natriumkloridi-infuusioliuokseen tai 5-prosenttiseen glukoosi-infuusioliuokseen siten, että lopullinen pitoisuus on 1-20 mg/ml. Käyttövalmiin 0,9-prosenttista natriumkloridiliuosta sisältävän infuusioliuoksen on osoitettu säilyvän kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina 3 tuntia enintään 25 °C:ssa tai 24 tuntia jääkaapissa (2-8 °C).

Valmiste on mikrobiologiselta kannalta käytettävä heti, ellei avaamis-/käyttökuntoon saattamien mahdollista mikrobiologista saastumista.

Jos infuusioliuosta ei käytetä välittömästi, ovat käytössä olevan valmisteen säilytysajat ja -olosuhteet käyttäjän vastuulla.

Käyttövalmis liuos 5% glukoosiliuoksessa tulee käyttää välittömästi.

Käyttövalmiita liuoksia ei saa pakastaa.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysohjeita. Käyttövalmista liuosta ei saa jäädyttää.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkauskoot)

Meropenem Thrive 500 mg Injektio -/infuusiokuiva-aine, liuosta varten

Valkoinen tai hieman kellertävä kiteinen jauhe 10 ml:n tyyppin II lasisessa injektiopullossa, jossa tulppa (harmaa butyylikumitulppa)

Meropenem Thrive 1 g Injektio -/infuusiokuiva-aine, liuosta varten

Valkoinen tai hieman kellertävä kiteinen jauhe 20 ml:n tyyppin II lasisessa injektiopullossa, jossa tulppa (harmaa butyylikumitulppa)

Lääkevalmistetta on saatavana 10 injektiopullon pakkauksissa.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Injektio

Laskimonsisäiseen bolusinjektioon käytettävä meropeneemi Thrive on sekoitettava steriiliin injektionesteisiin käytettävään veteen.

Infuusio

Laskimoinfuusiota varten meropeneemi-injektiopullot voidaan valmistaa suoraan 0,9-

prosenttisella natriumkloridi- tai 5-prosenttisellä glukoosi-infuusionesteellä.

Jokainen injektiopullo on kertakäyttöinen.

Liuoksen valmistukseen ja antamiseen on käytettävä tavanomaista aseptista tekniikkaa.

Liuosta ravistetaan ennen käyttöä.

Hävitä käyttämättä jääneet tuotteet ja jätteet paikallisten suositusten mukaisesti.

Antibiottijäämäliuos ja kaikki annostuksessa käytetyt materiaalit on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Thrive Pharma Ltd.

12 Nikolay Haytov Str., Floor 5, Office 19

1113 Sofia, Bulgaria

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

Meropenem Thrive 500 mg injektio-/infusiokuiva-aine liuosta varten: 39970

Meropenem Thrive 1 g injektio-/infusiokuiva-aine liuosta varten: 39971

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

09.08.2022

SAMMANFATTNING AV PRODUKTENS EGENSKAPER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Meropenem Thrive 500 mg pulver till injektionsvätska eller infusionsvätska, lösning

Meropenem Thrive 1 g pulver till injektionsvätska eller infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING=

Meropenem Thrive 500 mg

Varje injektionsflaska innehåller meropenetrihydrat motsvarande 500 mg vattenfritt meropenem.

Meropenem Thrive 1 g

Varje injektionsflaska innehåller meropenetrihydrat motsvarande 1 g vattenfritt meropenem.

Hjälpämne(n) med känd effekt:

Varje injektionsflaska på 500 mg innehåller 104 mg natriumkarbonat, vilket motsvarar cirka 2 mEq natrium (cirka 45,1 mg).

Varje 1 g-flaska innehåller 208 mg natriumkarbonat, vilket motsvarar cirka 4 mEq natrium (cirka 90,2 mg).

För en fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver till injektionsvätska eller infusionsvätska, lösning

Vitt till ljusgult pulver.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Meropenem Thrive är indicerat för behandling av följande infektioner hos vuxna och barn från 3 månader och äldre (se avsnitt 4.4 och 5.1):

- Svår lunginflammation, inklusive sjukhus- och ventilatorassocierad lunginflammation.
- Bronko-pulmonella infektioner vid cystisk fibros
- Komplexerade urinvägsinfektioner.
- Komplexerade intraabdominella infektioner.
- Infektioner inom och efter förlossningen
- Komplexerade infektioner i hud och mjuka vävnader

- Akut bakteriell meningit

Meropenem Thrive kan användas för 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 vara förknippad med, någon av de infektioner som anges ovan.

Hänsyn bör tas till officiell vägledning om lämplig användning av antibakteriella medel.

4.2 Posologi och administreringsmetod

Posologi

I tabellerna nedan finns allmänna rekommendationer för dosering.

Den dos av meropenem som administreras och behandlingens längd ska ta hänsyn till den typ av infektion som ska behandlas, inklusive dess svårighetsgrad, och det kliniska svaret.

En dos på upp till 2 g tre gånger dagligen hos vuxna och ungdomar och en dos på upp till 40 mg/kg tre gånger dagligen hos 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 allvarliga infektioner.

Ytterligare överväganden för dosering behövs vid behandling av patienter med njurinsufficiens (se vidare nedan).

Vuxna och ungdomar

Infektion	Dos som ska ges var 8:e timme
Svår lunginflammation, inklusive sjukhus och ventilatorassocierad lunginflammation.	500 mg or 1 g
Bronko-pulmonella infektioner vid cystisk fibros	2 g
Komplicerade urinvägsinfektioner.	500 mg or 1 g
Komplicerade intraabdominella infektioner	500 mg or 1 g
Infektioner inom och efter förlossningen	500 mg or 1 g
Komplicerade infektioner i hud och mjuka vävnader	500 mg or 1 g

Akut bakteriell meningit	2 g
Hantering av febriga neutropeniska patienter.	1 g

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

Alternativt kan doser på upp till 1 g ges som en intravenös bolusinjektion under cirka 5 minuter. Det finns begränsade säkerhetsdata som stöder administrering av en 2 g-dos till vuxna som intravenös bolusinjektion.

Nedsatt njurfunktion

Dosen för vuxna och ungdomar bör justeras när kreatininclearance är mindre än 51 ml/min, enligt nedan. Det finns begränsade data som stödjer administrering av dessa dosjusteringar för en unit dose 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	every 12 hours
10-25	halv enhetsdos	every 12 hours
<10	halv enhetsdos	every 24 hours

Meropenem elimineras genom hemodialys och hemofiltrering. Den nödvändiga dosen ska administreras efter avslutad hemodialyscykel.

Det finns inga fastställda dosrekommendationer för patienter som får peritonealdialys.

Hepatisk nedsättning

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 kreatininclearancevärden över 50 ml/min.

Pediatrik population

Barn under 3 månader

Säkerheten och effekten av meropenem hos barn under 3 månader har inte fastställts och den optimala doseringen har inte identifierats. Begränsade farmakokinetiska data tyder dock på att 20 mg/kg var 8:e timme kan vara en lämplig regim (se avsnitt 5.2).

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

De rekommenderade doserna visas i tabellen nedan:

Infektion	Dos som ska ges var 8:e timme
Svår lunginflammation inklusive sjukhus och ventilatorassocierad lunginflammation.	10 eller 20 mg/kg
Bronko-pulmonella 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 mjuka vävnader	10 eller 20 mg/kg
Akut bakteriell meningit	40 mg/kg
Behandling av febrila neutropeniska patienter	20 mg/kg

Barn över 50 kg kroppsvikt

Vuxendosen ska administreras.

Det finns ingen erfarenhet av barn med nedsatt njurfunktion.

Administreringsmetod

Meropenem Thrive ges vanligtvis genom intravenös infusion under cirka 15 till 30 minuter (se avsnitt 6.2, 6.3 och 6.6). Alternativt kan meropenemdoser på upp till 20 mg/kg ges som en intravenös bolus under cirka 5 minuter. Det finns begränsade säkerhetsdata som stöder administrering av en dos på 40 mg/kg till barn som intravenös bolusinjektion.

För instruktioner om rekonstituering av läkemedlet före administrering, se avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något av de hjälpämnen som anges i avsnitt 6.1.

Överkänslighet mot något annat antibakteriellt karbapenemmedel.

Svår överkänslighet (t.ex. anafylaktisk reaktion, allvarlig hudreaktion) mot någon annan typ av antibakteriellt beta-laktammedel (t.ex. penicilliner eller cefalosporiner).

4.4 Varningar och försiktighet

Valet av meropenem för behandling av en enskild patient bör ta hänsyn till lämpligheten av att använda ett antibakteriellt karbapenemmedel baserat på faktorer som infektionens svårighetsgrad, förekomsten av resistens mot andra lämpliga antibakteriella medel och risken för att välja karbapenemresistenta bakterier.

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

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

Överkänslighetsreaktioner

Som med alla beta-laktamantibiotika har allvarliga och ibland dödliga överkänslighetsreaktioner rapporterats (se avsnitt 4.3 och 4.8).

Patienter som har en historia av överkänslighet mot karbapenemer, penicilliner eller andra beta-laktamantibiotika kan också vara överkänsliga mot meropenem. Innan behandling med meropenem inleds ska noggrann utredning göras om tidigare överkänslighetsreaktioner mot beta-laktamantibiotika.

Om en allvarlig allergisk reaktion inträffar ska läkemedlet avbrytas och lämpliga åtgärder vidtas. Svåra kutana biverkningar (SCAR), såsom Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toxisk epidermal nekrolys (TEN), läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom, erythema multiforme (EM) och akut generaliserad exanthematös pustulos (AGEP) har rapporterats hos patienter som får meropenem (se avsnitt 4.8). Om tecken och symtom som tyder på dessa reaktioner uppträder ska meropenem omedelbart dras tillbaka och en alternativ behandling ska övervägas.

Antibiotika-associerad kolit

Antibiotikaassocierad kolit och pseudomembranös kolit har rapporterats med nästan alla antibakteriella medel, inklusive meropenem, och kan ha en svårighetsgrad som sträcker sig från mild till livshotande. Därför är det viktigt att överväga denna diagnos hos patienter som uppvisar diarré under eller efter administrering av meropenem (se avsnitt 4.8). Avbrytande av behandlingen med meropenem och administrering av specifik behandling mot *Clostridioides difficile* bör övervägas. Läkemedel som hämmar peristaltiken ska inte ges.

Anfall

Anfall har sällan rapporterats under behandling med karbapenemer, inklusive meropenem (se avsnitt 4.8).

Övervakning av leverfunktionen

Leverfunktionen ska övervakas noggrant under behandling med meropenem på grund av risken för levertoxicitet (leverdysfunktion med kolestas och cytolys) (se avsnitt 4.8).

Användning hos patienter med leversjukdom: Patienter med redan existerande leversjukdomar bör få leverfunktionen övervakad under behandlingen med meropenem. Ingen dosjustering är nödvändig (se avsnitt 4.2).

Direkt antiglobulintest (Coombs-test) serokonversion

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

Samtidig användning med valproinsyra/natriumvalproat/valpromid

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

Meropenem Thrive Pulver för lösning för injektion/infusion innehåller natrium.

Meropenem Thrive 500 mg: Detta läkemedel innehåller 45,1 mg natrium per 500 mg, vilket motsvarar 2,25 % av det av WHO rekommenderade maximala dagliga intaget på 2 g natrium för en vuxen. Meropenem Thrive 1 g: Detta läkemedel innehåller 90,2 mg natrium per 1 g, motsvarande 4,50 % av det av WHO rekommenderade maximala dagliga intaget av 2 g natrium för en vuxen.

4.5 Interaktion med andra läkemedel och andra former av interaktion

Inga specifika studier av interaktioner mellan andra läkemedel än probenecid utfördes.

Probenecid konkurrerar med meropenem om aktiv tubulär sekretion och hämmar därmed den renala utsöndringen av meropenem med effekten att eliminationshalveringstiden och plasmakoncentrationen av meropenem ökar. Försiktighet krävs om probenecid administreras tillsammans med meropenem.

Den potentiella effekten av meropenem på proteinbindningen av andra läkemedel eller metabolismen har inte studerats. Proteinbindningen är dock så låg att inga interaktioner med andra substanser förväntas på grundval av denna mekanism.

Sänkningar av blodnivåerna av valproinsyra har rapporterats när det administreras tillsammans med karbapenemmedel vilket resulterar i en 60-100 % minskning av valproinsyranivåerna på cirka två dagar. På grund av det snabba insättandet och omfattningen av minskningen anses samadministrering av valproinsyra/natriumvalproat/valpromid med karbapenemmedel inte vara

hanterbar och bör därför undvikas (se avsnitt 4.4).

Orala antikoagulantia

Samtidig administrering av antibiotika med warfarin kan öka dess antikoagulantiska effekter.

Det finns många rapporter om ökade antikoagulantiska effekter av oralt administrerade antikoagulantia, inklusive warfarin, hos patienter som samtidigt får antibakteriella medel. Risken kan variera med den underliggande infektionen, patientens ålder och allmäntillstånd så att antibiotikans bidrag till ökningen av INR (internationellt normaliserat förhållande) är svårt att bedöma. Det rekommenderas att INR kontrolleras ofta under och strax efter samtidig administrering av antibiotika med ett oralt antikoagulantia.

Pediatrisk population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga eller begränsade uppgifter om 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 är det bättre att undvika användning av meropenem under graviditet.

Amning

Små mängder meropenem har rapporterats utsöndras i humanmjölk. Meropenem ska inte användas till ammande kvinnor om inte den potentiella nyttan för modern motiverar den potentiella risken för barnet.

4.7 Effekter på förmågan att köra bil och använda maskiner

Inga studier om effekten på förmågan att köra bil och använda maskiner har utförts. Vid körning eller användning av maskiner bör man dock ta hänsyn till att huvudvärk, parestesi och kramper har rapporterats för meropenem.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

I en genomgång av 4 872 patienter med 5 026 meropenembehandlingsexponeringar var de mest frekvent rapporterade meropenemrelaterade biverkningarna diarré (2,3 %), utslag (1,4 %), illamående/kräkningar (1,4 %) och inflammation på injektionsstället (1,1 %). De vanligaste

rapporterade meropenemrelaterade laboratorieövervakningar var trombocytos (1,6 %) och ökade leverenzym (1,5-4,3 %).

Tabellerad risk för biverkningar

I tabellen nedan listas alla biverkningar efter systemorganklass och frekvens: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$ till $<1/10$); ovanliga ($\geq 1/1\ 000$ till $<1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $<1/1\ 000$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $<1/1\ 000$); mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$); okänt (kan inte uppskattas utifrån tillgängliga data). Inom varje frekvensgruppering presenteras de oönskade effekterna i 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, angioödem (se avsnitt 4.4)
Psykiska störningar Nervsystemet sjukdomar	Sällsynta	delirium
	Vanliga	huvudvärk
	Mindre vanliga	paraesthesia
Gastrointestinala sjukdomar	Sällsynta	kramper (se avsnitt 4.4)
	Vanliga	diarré, buksmärta, kräkningar, illamående
Hepatobiliära sjukdomar	Mindre vanliga	antibiotika-relaterad kolit (se avsnitt 4.4).
	Vanliga	stegring av serumtransaminaser, alkaliska fosfataser i blodet, laktatdehydrogenas
Hud och subkutan vävnad	Mindre vanliga	ökat bilirubin i blodet
	Vanliga	hudutslag, klåda
	Mindre vanliga	urtikaria, toxisk epidermal nekrolys, Stevens Johnsons syndrom, erythema multiforme (se avsnitt 4.4).
	Ingen	Läkemedelsreaktioner med eosinofili och

	känd frekvens	systemiska symtom , akut generaliserad exanthematös pustulos (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 barn över 3 månader. Det finns inga bevis för en ökad risk för någon biverkning hos barn baserat på de begränsade tillgängliga uppgifterna. Alla inkomna rapporter överensstämde med händelser som observerats i den vuxna populationen.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter det att läkemedlet godkänts. Det möjliggör fortsatt övervakning av läkemedlets nytta/riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan):

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 enligt beskrivningen i avsnitt 4.2. Begränsad erfarenhet efter marknadsintroduktion tyder på att om biverkningar uppstår efter överdosering, är de förenliga med biverkningsprofilen som beskrivs i avsnitt 4.8, är i allmänhet lindriga i svårighetsgrad och försvinner vid utsättning eller dosminskning. Symtomatisk behandling bör övervägas.

Hos individer med normal njurfunktion sker en snabb renal eliminering.

Hemodialys kommer att avlägsna meropenem och dess metabolit.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Verkningsmekanism

Meropenem utövar sin bakteriedödande aktivitet genom att hämma bakteriell cellväggssyntes i Grampositiva och Gramnegativa bakterier genom att binda till penicillinbindande proteiner (PBP).

Farmakokinetiskt/farmakodynamiskt (PK/PD) samband

I likhet med andra antibakteriella beta-laktammedel har den tid då koncentrationen av meropenem överskrider MIC ($T > MIC$) visat sig korrelera bäst med effekten. I prekliniska modeller visade meropenem aktivitet när plasmakoncentrationerna översteg MIC för de infekterande organismerna under cirka 40 % av doseringsintervallet. Detta mål har inte fastställts kliniskt.

Resistensmekanism

Bakteriernas resistens mot meropenem kan bero på: (1) minskad permeabilitet hos det yttre membranet hos gramnegativa bakterier (på grund av minskad produktion av poriner), (2) minskad affinitet hos mål-PBP:erna, (3) ökat uttryck av komponenter för utflödespumpar och (4) produktion av beta-laktamas som kan hydrolysera karbapenemer.

Lokala grupper av infektioner orsakade av karbapenemresistenta bakterier har rapporterats i Europeiska unionen.

Det finns ingen målbaserad korsresistens mellan meropenem och medel från klasserna kinolon, aminoglykosid, makrolid och tetracyklin. Bakterier kan dock uppvisa resistens mot mer än en klass av antibakteriella medel när den berörda mekanismen omfattar impermeabilitet och/eller en eller flera effluxpumpar.

Brytpunkter

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

Kliniska MIC brytpunkter för meropenem enligt EUCAST (2020-01-01, v 10.0)

Organism	Känsliga (S) (mg/l)	Resistenta (R) (mg/l)
<i>Enterobacterales</i>	≤ 2	> 8
<i>Pseudomonas</i> spp.	≤ 2	> 8
<i>Acinetobacter</i> spp.	≤ 2	> 8
Streptococcus grupperna A, B, C and G	footnot 5	footnot 5

<i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹	≤ 2	> 2
Viridans grupp streptococci ²	≤ 2	> 2
<i>Staphylococcus</i> spp.	footnot 3	footnot 3
<i>Haemophilus influenzae</i> ¹ 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
Icke-artsrelaterade brytpunkter	≤ 2	> 8
<i>Kingella kingae</i>	≤ 0.03	> 0.03
<i>Enterococcus</i> spp.	--	--
<i>Aerococcus sanguinicola</i> och <i>urinae</i>	≤ 0.25	> 0.25
<i>Burkholderia pseudomallei</i>	≤ 2	> 2

¹ Meropenems brytpunkter för *Streptococcus pneumoniae* och *Haemophilus influenzae* vid meningit är ≤ 0,25 mg/l (mottaglig) och > 0,25 mg/l (resistent).

² Icke mottagliga isolat är sällsynta eller har ännu inte rapporterats. Identifieringen och resultatet av testet för antimikrobiell känslighet för sådana isolat måste bekräftas och isolatet skickas till ett referenslaboratorium.

³ Stafylokockers känslighet för karbapenemer kan härledas från känsligheten för cefoxitin.

⁴ Brytpunkterna gäller endast meningit.

⁵ Mottagligheten för streptokockgrupperna A, B, C och G för karbapenemer kan härledas från känsligheten för bensylpenicillin.

Prevalensen av förvärvad resistens kan variera geografiskt och med tiden för utvalda arter, och lokal information om resistens är önskvärd, särskilt vid behandling av allvarliga infektioner. Vid behov bör expertråd inhämtas när den lokala förekomsten av resistens är sådan att det kan ifrågasättas om medlet är användbart vid åtminstone vissa typer av infektioner.

Nedanstående tabell över patogener är hämtad från klinisk erfarenhet och terapeutiska riktlinjer.

Vanligtvis känsliga arter

Grampositiva aerober

Enterococcus faecalis§

Staphylococcus aureus (meticillin-känsliga)£

Staphylococcus arter (meticillin-känsliga) inklusive *Staphylococcus epidermidis*

Streptococcus agalactiae (grupp B)

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

Streptococcus pneumoniae

Streptococcus pyogenes (grupp A)

Gramnegativa aerober

Citrobacter freundii

Citrobacter koseri

Enterobacter aerogenes

Enterobacter cloacae

Escherichia coli

Haemophilus influenzae

Klebsiella oxytoca

Klebsiella pneumoniae

Morganella morganii

Neisseria meningitidis

Proteus mirabilis

Proteus vulgaris

Serratia marcescens

Grampositiva anaerober

Clostridium perfringens

Peptoniphilus asaccharolyticus

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

Gramnegativa anaerober

Bacteroides caccae

Bacteroides fragilis-gruppen

Prevotella bivia

Prevotella disiens

Arter för vilka förvärvad resistens kan vara ett problem.

Grampositiva aerober

Enterococcus faecium^{§†}

Gramnegativa aerober

Acinetobacter arter

Burkholderia cepacia

Pseudomonas aeruginosa

Inherent resistenta organismer

Gramnegativa aerober

Stenotrophomonas maltophilia

Legionella-arter

Andra mikroorganismer

Chlamydophila pneumoniae

Chlamydophila psittaci

Coxiella burnetii

Mycoplasma pneumoniae

§ Arter som uppvisar naturlig intermediär känslighet

£ Alla meticillinresistenta stafylokocker är resistenta mot meropenem.

† Resistensgrad ≥ 50 % i ett eller flera EU-länder.

Rots och melioidos: Användning av meropenem hos människor baseras på in vitro *B.mallei* och *B. pseudomallei* känslighetsdata och på begränsade humandata. Behandlande läkare bör hänvisa till nationella och/eller internationella konsensusdokument om behandling av rots och melioidos.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Hos friska försökspersoner är den genomsnittliga plasmahalveringstiden cirka 1 timme; den genomsnittliga distributionsvolymen är cirka 0,25 l/kg (11-27 l) och det genomsnittliga clearancevärdet är 287 ml/min vid 250 mg som sjunker till 205 ml/min vid 2 g. Doser av 500, 1000 och 2000 mg som infunderas under 30 minuter ger 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 500 respektive 1000 mg doser. När multipla doser administreras 8 timmarsvis till försökspersoner med normal njurfunktion uppstår ingen ackumulering av meropenem.

En studie av 12 patienter som fick meropenem 1000 mg 8 gånger i timmen postoperativt för intraabdominella infektioner visade en jämförbar C_{max} och halveringstid med normala försökspersoner men en större distributionsvolym 27 l.

Distribution

Den genomsnittliga plasmaproteinbindningen av meropenem var cirka 2 % och var oberoende av koncentrationen. Efter snabb administrering (5 minuter eller mindre) är farmakokinetiken biexponentiell men detta är mycket mindre tydligt efter 30 minuters infusion. Meropenem har visat sig penetrera väl i flera kroppsvätskor och vävnader: inklusive lungor, bronkialsekret, galla, cerebrospinalvätska, gynekologiska vävnader, hud, fascia, muskler och peritoneal exudat.

Biotransformation

Meropenem metaboliseras genom hydrolys av beta-laktamringen och genererar en mikrobiologiskt inaktiv metabolit. In vitro visar meropenem minskad känslighet för hydrolys av humant dehydropeptidas-I (DHP-I) jämfört med imipenem, och det finns inget krav på samtidig administrering av en DHP-I-hämmare.

Eliminering

Meropenem utsöndras huvudsakligen oförändrat via njurarna; cirka 70 % (50-75 %) av dosen utsöndras oförändrat inom 12 timmar. Ytterligare 28 % återvinns som den mikrobiologiskt inaktiva metaboliten. Faecal elimination utgör endast cirka 2 % av dosen. Det uppmätta renala clearancevärdet och effekten av probenecid visar att meropenem genomgår både filtration och tubulär sekretion.

Njurinsufficiens

Nedsatt njurfunktion ger högre plasma-AUC och längre halveringstid för meropenem. Det förekom AUC-ökningar på 2,4 gånger hos patienter med måttligt nedsatt funktion (CrCL 33-74 ml/min), 5 gånger hos allvarligt nedsatt funktion (CrCL 4-23 ml/min) och 10 gånger hos hemodialyspatienter (CrCL <2 ml/min) jämfört med friska personer (CrCL >80 ml/min). AUC för den mikrobiologiskt inaktiva ringöppnade metaboliten var också avsevärt ökad hos patienter med nedsatt njurfunktion. Dosjustering rekommenderas för patienter med måttligt och allvarligt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2).

Meropenem elimineras genom hemodialys och clearance under hemodialys är ungefär 4 gånger högre än hos anuriska patienter.

Leverinsufficiens

En studie på patienter med alkoholcirrhos visar ingen effekt av leversjukdom på meropenems

farmakokinetik efter upprepade doser.

Vuxna patienter

Farmakokinetiska studier som utförts på patienter har inte visat några signifikanta farmakokinetiska skillnader jämfört med friska försökspersoner med likvärdig njurfunktion. En populationsmodell som utvecklats från data från 79 patienter med intraabdominell infektion eller pneumoni visade att centralvolymen var beroende av vikten och clearance av kreatininclearance och ålder.

Pediatrisk 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 doser på 500, 1000 respektive 2000 mg. Jämförelse visade konsekvent farmakokinetik mellan doserna och halveringstider som liknade dem som observerats hos vuxna hos alla utom de yngsta försökspersonerna (<6 månader t_{1/2} 1,6 timmar). Medelvärdena för meropenems clearance 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). Ungefär 60 % av dosen utsöndras i urinen under 12 timmar som meropenem med ytterligare 12 % som metabolit. Meropenemkoncentrationerna i CSF hos barn med meningit är ungefär 20 % av de samtidiga plasmanivåerna även om det finns en betydande interindividuell variabilitet.

Farmakokinetiken för meropenem hos nyfödda barn som kräver antiinfektiv behandling visade ett större clearance hos nyfödda barn med högre kronologisk eller gestationsålder med en övergripande genomsnittlig halveringstid på 2,9 timmar. Monte Carlo-simulering baserad på en populations-PK-modell visade att en dosregim på 20 mg/kg 8 gånger i timmen uppnådde 60 % T>MIC för *P. aeruginosa* hos 95 % av de för tidigt födda och 91 % av de fullgångna nyfödda.

Äldre

Farmakokinetiska studier på friska äldre personer (65-80 år) har visat en minskning av plasmaclearance, som korrelerade med en åldersassocierad minskning av kreatininclearance och en mindre minskning av icke-renal clearance. Ingen dosjustering krävs hos äldre patienter, utom vid måttligt till allvarligt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2).

5.3 Prekliniska säkerhetsdata

Djurstudier visar att meropenem tolereras väl av njurarna. Histologiska tecken på tubulär skada i njurarna sågs hos möss och hundar endast vid doser på 2000 mg/kg och högre efter en engångsadministration och högre och hos apor vid 500 mg/kg i en 7-dagarsstudie.

Meropenem tolereras i allmänhet väl av det centrala nervsystemet. Effekter sågs i akuta

toxicitetsstudier på gnagare vid doser över 1000 mg/kg.

IV LD50 för meropenem hos gnagare är större än 2000 mg/kg.

I studier med upprepad dosering i upp till 6 månader sågs endast mindre effekter, inklusive en minskning av röda blodkroppar hos hundar.

Det fanns inga bevis för mutagena effekter i ett konventionellt testbatteri och inga bevis för 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 hos unga djur jämfört med vuxna djur.

Den intravenösa formuleringen tolererades väl i djurstudier.

Den enda metaboliten av meropenem hade en liknande toxicitetsprofil i djurstudier.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Lista av hjälpämnen

Vattenfri natriumkarbonat

6.2 Inkompatibiliteter

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

6.3 Hållbarhetstid

2 år

Efter rekonstitution:

Administrering av intravenös bolusinjektion

En lösning för bolusinjektion framställs genom att lösa upp läkemedelsprodukten i vatten för injektion till en slutkoncentration på 50 mg/ml. Den kemiska och fysikaliska stabiliteten under användning för en beredd lösning för bolusinjektion har visats för 3 timmar vid upp till 25 °C eller 12 timmar under kylda förhållanden (2-8 °C).

Ur mikrobiologisk synvinkel bör produkten användas omedelbart om inte metoden för öppning/återkonstituering/utspädning utesluter risken för mikrobiologisk kontaminering.

Om produkten inte används omedelbart är det användaren som ansvarar för förvaringstider och -förhållanden.

Administrering av intravenös infusion

En lösning för infusion framställs genom att lösa upp läkemedelsprodukten i antingen 0,9 %

natriumkloridlösning för infusion eller 5 % dextroselösning för infusion till en slutkoncentration på 1 till 20 mg/ml. Den kemiska och fysikaliska stabiliteten under användning för en beredd lösning för infusion med 0,9 % natriumkloridlösning har visats för 3 timmar vid upp till 25 °C eller 24 timmar under kylda förhållanden (2-8 °C).

Ur mikrobiologisk synvinkel bör produkten användas omedelbart om inte metoden för öppning/återkonstituering/utspädning utesluter risken för mikrobiologisk kontaminering. Om produkten inte används omedelbart är det användaren som ansvarar för förvaringstider och -förhållanden. Rekonstituerad lösning av produkten i 5 % dextroselösning ska användas omedelbart. De rekonstituerade lösningarna får inte frysas.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Detta läkemedel kräver inga särskilda förvaringsförhållanden. Frys inte den rekonstituerade lösningen.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Meropenem Thrive Pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning 500 mg

Vitt till svagt gult kristallint pulver i en 10 ml typ II-glasflaska med propp (grå butylgummiproppar)

Meropenem Thrive Pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning 1 g

Vitt till svagt gult kristallint pulver i en 20 ml typ II-glasflaska med propp (grå butylgummiproppar).

Läkemedlet levereras i förpackningar med 10 flaskor.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och annan hantering

Injektion

Meropenem Thrive som ska användas för bolus intravenös injektion ska konstitueras med sterilt vatten för injektion.

Infusion

För intravenös infusion Meropenem Thrive-flaskor kan direkt sättas samman med 0,9 % natriumklorid eller 5 % dextroselösningar för infusion.

Varje injektionsflaska är endast för engångsbruk.

Standard aseptisk teknik ska användas vid beredning och administrering av lösningar.

Lösningen ska skakas före användning.

Oanvänd produkt eller avfallsmaterial ska bortskaffas i enlighet med lokala krav.

Eventuella antibiotikarester i lösning samt allt material som har använts för administrering ska bortskaffas i enlighet med lokala krav.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Thrive Pharma Ltd

12 Nikolay Haytov Str., våning 5, kontor 19

1113 Sofia, Bulgarien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Meropenem Thrive 500 mg pulver till injektionsvätska eller infusionsvätska, lösning: 39970

Meropenem Thrive 1g pulver till injektionsvätska eller infusionsvätska, lösning: 39971

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV TEXTEN

09.08.2022