

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Meropenem Kalceks 500 mg

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

Meropenem Kalceks 1 g

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

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Meropenem Kalceks 500 mg: Yksi injektio- tai infuusiopullo sisältää noin 45 mg natriumia (natriumkarbonaattina).

Meropenem Kalceks 1 g: Yksi injektio- tai infuusiopullo sisältää noin 90 mg natriumia (natriumkarbonaattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

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

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

- Vaikea keuhkokuume mukaan lukien sairaalakeuhkokuume ja hengityskonehoitoon liittyvä keuhkokuume
- Keuhkoputki-keuhkoinfektiot kystistä fibroosia sairastavilla potilailla
- Komplisoituneet virtsatieinfektiot
- Komplisoituneet vatsansisäiset infektiot
- Synnytyksen aikaiset ja jälkeiset infektiot
- Komplisoituneet iho- ja pehmytkudosinfektiot
- Akuutti bakteeriperäinen aivokalvotulehdus.

Meropenem Kalceks -valmistetta voidaan käyttää neutropeenisten kuumeilevien potilaiden hoitoon, kun kuumeen epäillään johtuvan bakteeri-infektiosta.

Bakteremiapotilaiden hoito, kun bakteremia liittyy tai sen epäillään liittyvän johonkin edellä mainituista infektiosta.

Bakteerilääkkeiden asianmukaista käyttöä koskevat viralliset suositukset on huomioitava.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Jäljempänä olevissa taulukoissa on annettu yleiset annostusta koskevat suositukset.

Meropeneemiannoksen ja hoidon keston on perustuttava hoidettavan infektion tyyppiin ja vaikeusasteeseen sekä kliiniseen vasteeseen.

Enintään 2 g:n annos kolmesti päivässä aikuisilla ja nuorilla ja enintään 40 mg/kg:n annos kolmesti päivässä lapsilla saattaa olla tarpeen tietyn tyyppisiä infektioita hoidettaessa, kuten infektioita, joiden aiheuttajat ovat vähemmän herkkiä bakteerilajeja (esim. *Enterobacterales*, *Pseudomonas aeruginosa* tai *Acinetobacter* spp.), tai hyvin vaikea-asteisia infektioita.

Myös munuaisten vajaatoiminta on huomioitava annostuksessa (ks. Taulukko 2 jäljempänä).

Aikuiset ja nuoret

Taulukko 1 Yleiset annossuositukset

Infektio	8 tunnin välein annettava annos
Vaikea keuhkokuume mukaan lukien sairaalakeuhkokuume ja hengityskonehoitoon liittyvä keuhkokuume	500 mg tai 1 g
Keuhkoputki-keuhkoinfektiot kystistä fibroosia sairastavilla potilailla	2 g
Komplisoituneet virtsatieinfektiot	500 mg tai 1 g
Komplisoituneet vatsansisäiset infektiot	500 mg tai 1 g
Synnytyksen aikaiset ja jälkeiset infektiot	500 mg tai 1 g
Komplisoituneet iho- ja pehmytkudosinfektiot	500 mg tai 1 g
Akuutti bakteeriperäinen aivokalvotulehdus	2 g
Kuumeilevien neutropeenisten potilaiden hoito	1 g

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

Enintään 1 g:n suuruiset annokset voidaan vaihtoehtoisesti antaa noin 5 minuutin kestoisena bolusinjektiona laskimoon. Saatavilla on vain vähän turvallisuutta koskevaa tietoa, jotka tukevat 2 g:n annoksen antamista bolusinjektiona laskimoon aikuisille.

Munuaisten vajaatoiminta

Aikuisten ja nuorten annosta on muutettava, jos kreatiniinin puhdistuma on alle 51 ml/min, kuten alla on esitetty. On vain vähän tietoa, jotka tukevat tällaisia annosmuutoksia silloin, kun yksikköannos on 2 g.

Taulukko 2 Annossuositukset munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille

Kreatiniinin puhdistuma (ml/min)	Annos (perustuu yksikköannokseen 500 mg tai 1 g tai 2 g, ks. edellä oleva taulukko)	Antoväli
26–50	yksi yksikköannos	12 tunnin välein
10–25	puolet yhdestä yksikköannoksesta	12 tunnin välein
< 10	puolet yhdestä yksikköannoksesta	24 tunnin välein

Meropeneemi poistuu hemodialyysissä ja hemofiltraatiossa. Tarvittava annos on annettava hemodialyysihoitokerran jälkeen.

Peritoneaalidialyysia saaville potilaille ei ole olemassa vakiintuneita annossuosituksia.

Maksan vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille (ks. kohta 4.4).

Äkkäät potilaat

Annosta ei tarvitse muuttaa äkkäille potilaille, joiden munuaisten toiminta on normaali tai joiden kreatiniiniin puhdistuma on yli 50 ml/min.

Pediatriset potilaat

Alle 3 kuukauden ikäiset lapset

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

3 kuukauden – 11 vuoden ikäiset ja enintään 50 kg:n painoiset lapset

Annossuositukset on annettu alla olevassa taulukossa 3:

Taulukko 3 Annossuositukset 3 kuukauden – 11 vuoden ikäisille ja enintään 50 kg:n painoisille lapsille

Infektio	8 tunnin välein annettava annos
Vaikea keuhkokuume mukaan lukien sairaalakeuhkokuume ja hengityskonehoitoon liittyvä keuhkokuume	10 tai 20 mg/kg
Keuhkoputki-keuhkoinfektiot kystistä fibroosia sairastavilla potilailla	40 mg/kg
Komplisoituneet virtsatieinfektiot	10 tai 20 mg/kg
Komplisoituneet vatsansisäiset infektiot	10 tai 20 mg/kg
Komplisoituneet iho- ja pehmytkudosinfektiot	10 tai 20 mg/kg
Akuutti bakteeriperäinen aivokalvotulehdus	40 mg/kg
Kuumeilevien neutropeenisten potilaiden hoito	20 mg/kg

Yli 50 kg:n painoiset lapset

Aikuisten annos tulee antaa.

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavien lasten hoidosta ei ole lainkaan kokemusta.

Antotapa

Meropeneemi annetaan yleensä noin 15–30 minuutin kestoisena infuusiona laskimoon (ks. kohdat 6.2, 6.3 ja 6.6). Enintään 20 mg/kg:n suuriset meropeneemiannokset voidaan vaihtoehtoisesti antaa noin 5 minuutin kestoisena bolusinjektiona laskimoon. Saatavilla on vain vähän turvallisuutta koskevaa tietoa, jotka tukevat 40 mg/kg:n annoksen antamista bolusinjektiona laskimoon lapsille.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteiden saattamisesta käyttökuuntoon ja laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Yliherkkyys muille karbapeneemeihin kuuluville bakteerilääkkeille.

Vaikea yliherkkyys (esim. anafylaktinen reaktio, vaikea ihoreaktio) muun tyyppisille beetalaktaamirakenteisille bakteerilääkkeille (esim. penisilliineille tai kefalosporiineille).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Päätettäessä meropeneemin käytöstä yksittäiselle potilaalle on huomioitava karbapeneemibakteerilääkkeen käytön asianmukaisuus, johon vaikuttavia tekijöitä ovat esimerkiksi infektion vaikeusaste, muihin sopiviin bakteerilääkkeisiin kohdistuvan resistenssin esiintyvyys sekä karbapeneemeille resistenttien bakteerikantojen valikoitumisen riski.

Enterobacterales-, Pseudomonas aeruginosa- ja Acinetobacter spp. -bakteerien resistenssi
Enterobacterales-, Pseudomonas aeruginosa- ja Acinetobacter spp. -bakteerien resistenssi
peneemeille vaihtelee eri puolilla Euroopan unionia. Lääkkeen määrääjien on huomioitava näiden bakteerien peneemiresistenssin paikallinen yleisyys.

Yliherkkyysoireet

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

Potilaat, joilla on esiintynyt yliherkkyyttä karbapeneemeille, penisillineille tai muille beetalaktaamiantibioteille, saattavat myös olla yliherkkiä meropeneemille. Ennen meropeneemihoidon aloittamista on huolellisesti selvitettävä, onko potilaalla esiintynyt aiempia yliherkkyysoireita beetalaktaamiantibioteille.

Jos potilas saa vakavan allergisen reaktion, lääkevalmisteen antaminen on lopetettava ja potilaalle on annettava asianmukaista hoitoa. Meropeneemia saavilla potilailla on raportoitu vaikeita ihohaittavaikutuksia, kuten Stevens-Johnsonin oireyhtymää, toksista epidermaalista nekrolyysia (TEN), yleisoireista eosinofiilista oireyhtymää (DRESS), erythema multiforme ja akuuttia yleistynyttä eksantematoottista pustuloosia (AGEP) (ks. kohta 4.8). Jos näihin reaktioihin viittaavia merkkejä ja oireita ilmaantuu, meropeneemihoidon on välittömästi lopetettava ja vaihtoehtoisia hoitoa harkittava.

Antibiottihoitoon liittyvä koliitti

Antibiottihoitoon liittyvää koliittia ja pseudomembranoottista koliittia on raportoitu lähes kaikkien bakteerilääkkeiden, mukaan lukien meropeneemin, käytössä, ja sen vaikeusaste voi vaihdella lievästä henkeä uhkaavaan. Tämän diagnoosin mahdollisuus on siksi tärkeää huomioida, jos potilaalla esiintyy ripulia meropeneemin annon aikana tai sen jälkeen (ks. kohta 4.8). Meropeneemihoidon lopettamista ja *Clostridioides difficile* -infektion spesifistä hoitoa on harkittava. Peristaltiikkaa estäviä lääkevalmisteita ei saa antaa.

Kouristuskohdaukset

Kouristuskohdauksia on harvinaisissa tapauksissa raportoitu karbapeneemihoidon, myös meropeneemihoidon, aikana (ks. kohta 4.8).

Maksan toiminnan seuranta

Maksan toimintaa on seurattava huolellisesti meropeneemihoidon aikana maksatoksisuuden (maksan vajaatoiminnan ja siihen liittyvän kolestaasin ja sytolyysin) riskin vuoksi (ks. kohta 4.8).

Käyttö potilaille, joilla on ennestään maksasairauksia: Maksan toimintaa on seurattava meropeneemihoidon aikana. Annosta ei tarvitse muuttaa (ks. kohta 4.2).

Serokonversio suorassa antiglobuliinitestissä (Coombsin kokeessa)

Suoran tai epäsuoran Coombsin kokeen tulos saattaa muuttua positiiviseksi meropeneemihoidon aikana.

Samanaikainen käyttö valproiinihapon/natriumvalproaatin/valpromidin kanssa

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

Apuaineet

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

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Lääkeainekohtaisia yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty lukuun ottamatta probenesidia. Probenesidi kilpailee meropeneemin kanssa aktiivisesta tubulaarisesta erittymisestä ja estää näin ollen meropeneemin munuaisten kautta erittymistä, mikä pidentää meropeneemin eliminaation puoliintumisaikaa ja suurentaa meropeneemin pitoisuutta plasmassa. Varovaisuutta on noudatettava, jos probenesidia annetaan samanaikaisesti meropeneemin kanssa.

Meropeneemin mahdollista vaikutusta muiden lääkevalmisteiden proteiineihin sitoutumiseen tai metaboliaan ei ole tutkittu. Meropeneemin vähäisen proteiineihin sitoutuminen vuoksi tähän mekanismiin perustuvia yhteisvaikutuksia muiden yhdisteiden kanssa ei kuitenkaan odoteta syntyvän.

Valproiinihapon pitoisuuden veressä on raportoitu laskevan samanaikaisessa annossa karbapeneemien kanssa. Samanaikainen anto pienensi valproiinihapon pitoisuutta 60–100 % noin kahdessa vuorokaudessa. Nopean ja voimakkaan laskun vuoksi valproiinihapon/natriumvalproaatin/valpromidin samanaikaista antoa karbapeneemien kanssa ei pidetä toteuttamiskelpoisena ja sitä on näin ollen vältettävä (ks. kohta 4.4).

Suun kautta otettavat antikoagulantit

Antibioottien samanaikainen anto varfariinin kanssa saattaa lisätä sen antikoagulanttivaikutusta. Suun kautta otettavien antikoagulanttien mukaan lukien varfariinin vaikutuksen on raportoitu voimistuneen potilailla, jotka ovat saaneet samanaikaista hoitoa bakteerilääkkeillä. Riskin suuruus saattaa vaihdella taustalla olevan infektion ja potilaan iän ja yleistilan mukaan, minkä vuoksi antibiootin osuutta INR-arvon nousuun on vaikea arvioida. INR-arvoa on suositeltavaa seurata tiheästi antibioottien ja suun kautta otettavan antikoagulantin samanaikaisen käytön aikana ja pian sen jälkeen.

Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutustutkimuksia on tehty vain aikuisilla.

4.6 He delmällisyys, 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

Meropeneemin on raportoitu erittyvän pieninä määrinä ihmisen rintamaitoon. Meropeneemia ei pidä käyttää imettäville naisille, ellei mahdollisen hyödyn äidille katsota olevan mahdollista lapseen kohdistuvaa riskiä suurempi.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn ei ole tutkittu. Ajamisen ja koneiden käytön yhteydessä on kuitenkin huomioitava, että meropeneemin käytössä on raportoitu päänsärkyä, parestesiaa ja kouristuskohtauksia.

4.8 Haittavaikutukset

Katsauksessa, joka käsitti 4,872 potilasta ja 5,026 meropeneemihoidolle altistusta, yleisimmin raportoidut meropeneemiin liittyvät haittavaikutukset olivat ripuli (2,3 %), ihottuma (1,4 %), pahoinvointi/oksentelu (1,4 %) ja injektiokohdan tulehdus (1,1 %). Yleisimmin raportoidut laboratoriolöydöksiä havaitut meropeneemiin liittyvät haittatapahtumat olivat trombosytoosi (1,6 %) ja kohonneet maksaentsyymiarvot (1,5–4,3 %).

Haittavaikutusten taulukkomuotoinen luettelo

Seuraavan taulukon haittavaikutukset on lueteltu elinjärjestelmäluokan ja yleisyyden mukaan. Yleisyysluokat ovat: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Haittavaikutukset on kussakin yleisyysluokassa esitetty vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 4 Haittavaikutukset

Elinjärjestelmäluokka	Yleisyys	Tapahtuma
Infektiot	Melko harvinainen	Suun ja emättimen kandidiaasi
Veri ja imukudos	Yleinen	Trombosytomia
	Melko harvinainen	Eosinofilia, trombosytopenia, leukopenia, neutropenia, agranulosytoosi, hemolyyttinen anemia
Immuunijärjestelmä	Melko harvinainen	Angioedeema, anafylaksia (ks. kohdat 4.3 ja 4.4)
Psyykkiset häiriöt	Harvinainen	Delirium
Hermosto	Yleinen	Päänsärky
	Melko harvinainen	Parestesia
	Harvinainen	Kouristuskohtaukset (ks. kohta 4.4)
Ruoansulatuselimistö	Yleinen	Ripuli, oksentelu, pahoinvointi, vatsakipu
	Melko harvinainen	Antibioottihoitoon liittyvä koliitti (ks. kohta 4.4)
Maksa ja sappi	Yleinen	Transaminaasien nousu, veren alkalisen fosfaatin nousu, veren laktaattidehydrogenaasin nousu
	Melko harvinainen	Veren bilirubiinin nousu
Iho ja ihonalainen kudos	Yleinen	Ihottuma, kutina
	Melko harvinainen	Nokkosihottuma, toksinen epidermaalinen nekrolyysi, Stevens-Johnsonin oireyhtymä, erythema multiforme (ks. kohta 4.4)
	Tuntematon	Yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS), akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi (ks. kohta 4.4)
Munuaiset ja virtsatiet	Melko harvinainen	Veren kreatiniinin nousu, veren urean nousu
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Yleinen	Tulehdus, kipu
	Melko harvinainen	Tromboflebiitti, injektiokohdan kipu

Pediatriset potilaat

Meropenemi on hyväksytty yli 3 kuukauden ikäisille lapsille. Vähäisten saatavilla olevien tietojen perusteella minkään lääkehaittavaikutuksen riski ei ole suurentunut lapsilla. Kaikki vastaanotetut raportit olivat yhdenmukaisia aikuisilla havaittujen tapahtumien kanssa.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www.sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Suhteellinen yliannostus saattaa olla mahdollinen munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, ellei annosta muuteta kohdassa 4.2 kuvatulla tavalla. Vähäisen markkinoille tulon jälkeisen kokemuksen perusteella yliannostuksen jälkeiset mahdolliset haittavaikutukset ovat yhdenmukaisia kohdassa 4.8 kuvatun haittavaikutusprofiilin kanssa, ja ne ovat yleisesti ottaen lieviä ja menevät ohi, kun hoito lopetetaan tai annosta pienennetään. Oireenmukaista hoitoa on harkittava.

Munuaisten kautta eliminoituminen on nopeaa henkilöillä, joiden munuaistoiminta on normaali (ks. kohta 5.2). Meropenemi ja sen metaboliitti poistuvat hemodialyysissä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Vaikutusmekanismi

Meropenemin bakterisidinen vaikutus perustuu grampositiivisten ja gramnegatiivisten bakteerien soluseinän synteesin estoon penisilliiniä sitoviin proteiineihin sitoutumisen kautta.

Farmakokineettinen/farmakodynaaminen (PK/PD) suhde

Kuten muillakin beetalaktaamirakenteisilla bakteerilääkkeillä, ajan, jolloin meropenemin pitoisuus ylittää pienimmän bakteerien kasvun estävän pitoisuuden ($T > MIC$), on osoitettu korreloivan parhaiten tehon kanssa. Prekliinisissä malleissa meropenemi tehoi, kun sen pitoisuus plasmassa ylitti infektion aiheuttaneiden mikrobien MIC-arvon noin 40 % antovälin ajasta. Tätä raja-arvoa ei ole varmistettu kliinisesti.

Resistenssimekanismi

Bakteerien resistenssi meropenemille saattaa johtua seuraavista:

- (1) gramnegatiivisten bakteerien ulkokalvon vähentynyt läpäisevyys (poriinien vähentyneen tuotannon vuoksi)
- (2) penisilliiniä sitovien kohdeproteiinien heikentynyt affiniteetti
- (3) ulospumppauskomponenttien lisääntynyt ekspressio
- (4) karbapeneemeja hydrolysoivien beetalaktamaasien tuotanto.

Karbapeneemeille resistenttien bakteerien aiheuttamia paikallisia infektioryyppeitä on raportoitu Euroopan unionissa.

Meropeneemin ja kinoloneihin, aminoglykosideihin, makrolideihin ja tetrasykliineihin kuuluvien lääkeaineiden välillä ei ole vaikutuskohteeseen perustuvaa ristiresistenssiä. Bakteerit saattavat kuitenkin olla resistenttejä useamman kuin yhden luokan bakteerilääkkeille, mikäli resistenssimekanismina on läpäisemättömyys ja/tai ulospumppaus.

Herkkyydestauksen raja-arvot

EUCAST:in (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) kliiniset MIC-raja-arvot on esitetty Taulukossa 5.

Taulukko 5 EUCAST:in kliiniset MIC-raja-arvot meropeneemille (2022-01-01, v 12.0)

Mikrobi	Herkkä (S) (mg/l)	Resistentti (R) (mg/l)
<i>Enterobacterales</i> (muut kuin aivokalvotulehdus)	≤ 2	> 8
<i>Enterobacterales</i> (aivokalvotulehdus)	≤ 2	> 2
<i>Pseudomonas</i> spp., <i>P. aeruginosa</i> (muut kuin aivokalvotulehdus)	≤ 2	> 8
<i>P. aeruginosa</i> (aivokalvotulehdus)	≤ 2	> 2
<i>Acinetobacter</i> spp. (muut kuin aivokalvotulehdus)	≤ 2	> 8
<i>Acinetobacter</i> spp. (aivokalvotulehdus)	≤ 2	> 2
<i>Staphylococcus</i> spp.	huomautus ¹	huomautus ¹
<i>Enterococcus</i> spp.	--	--
A-, B-, C- ja G-ryhmän streptokokit	huomautus ²	huomautus ²
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (muut kuin aivokalvotulehdus)	≤ 2	> 2
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (aivokalvotulehdus)	≤ 0,25	> 0,25
<i>Viridans</i> -ryhmän streptokokit	≤ 2	> 2
<i>Haemophilus influenzae</i> (muut kuin aivokalvotulehdus)	≤ 2	> 2
<i>Haemophilus influenzae</i> (aivokalvotulehdus)	≤ 0,25	> 0,25
<i>Moraxella catarrhalis</i> ³	≤ 2	> 2
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	riittämätön näyttö	riittämätön näyttö
<i>Neisseria meningitidis</i> ^{3,4}	≤ 0,25	> 0,25
<i>Bacteroides</i> spp. ⁵	≤ 1	> 1
<i>Prevotella</i> spp.	≤ 0,25	> 0,25
<i>Fusobacterium necrophorum</i>	≤ 0,03	> 0,03
<i>Clostridium perfringens</i>	≤ 0,125	> 0,125
<i>Cutibacterium acnes</i>	≤ 0,125	> 0,125
<i>Listeria monocytogenes</i>	≤ 0,25	> 0,25
<i>Aerococcus sanguinicola</i> ja <i>urinae</i>	≤ 0,25	> 0,25
<i>Kingella kingae</i>	≤ 0,03	> 0,03
<i>Achromobacter xylosoxidans</i>	≤ 1	> 4
<i>Vibrio</i> spp.	≤ 0,5	> 0,5
<i>Bacillus</i> spp. (paitsi <i>B. anthracis</i>)	≤ 0,25	> 0,25
<i>Burkholderia pseudomallei</i>	≤ 2	> 2
Ei-lajikohtaiset raja-arvot	≤ 2	> 8

¹ Stafylokokkien herkkyys karbapeneemeille on päätelty herkkyydestä kefoksitiinille.

² A-, B-, C- ja G-ryhmän streptokokkien herkkyys karbapeneemeille on päätelty herkkyydestä bentsyylipenisilliinille.

- ³ Resistentit isolaatit ovat hyvin harvinaisia tai niistä ei ole vielä raportoitu. Jos sellaisia todetaan, bakteeri- ja herkkyysmääritykset on toistettava, ja tulosten vahvistuksen jälkeen kyseiset isolaatit on lähetettävä referenssilaboratorioon.
- ⁴ Vakavia meningokokki-infektioita (aivokalvotulehdus sepsiksen kanssa tai ilman) koskevat raja-arvot on määritetty ainoastaan meropeneemille.
- ⁵ Jotkin isolaatit, joiden MIC-arvo on 1 mg/l, saattavat kantaa *cfiA*-geeniä.

-- = Herkkyystestausta ei suositella, koska laji soveltuu huonosti hoitoon lääkkeellä. Isolaatit voidaan raportoida resistenteiksi ilman edeltävää testausta.

Tiettyjen lajien hankitun resistenssin muotojen esiintyvyys saattaa vaihdella maantieteellisesti ja ajallisesti, joten paikallisen resistenssitilanteen tunteminen on suotavaa, varsinkin vaikeita infektioita hoidettaessa. Asiantuntija-apua on pyydyttävä tarvittaessa, mikäli paikallinen resistenssitilanne tekee lääkeaineen hyödyistä kyseenalaisen ainakin joidenkin infektioyppien hoidossa.

Seuraava luettelo taudinaiheuttajista perustuu kliiniseen kokemukseen ja hoitosuosituksiin.

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, joiden hankittu resistenssi voi aiheuttaa ongelmia

Grampositiiviset aerobit

Enterococcus faecium^{§†}

Gramnegatiiviset aerobit

Acinetobacter-lajit

Burkholderia cepacia

Pseudomonas aeruginosa

Luontaisesti resistentit mikrobit

Gramnegatiiviset aerobit

Stenotrophomonas maltophilia

Legionella-lajit

Muut mikrobit

Chlamydophila pneumoniae

Chlamydophila psittaci

Coxiella burnetii

Mycoplasma pneumoniae

[§] Lajit, jotka ovat luontaisesti kohtalaisen herkkiä

[£] Kaikki metisilliinille resistentit stafylokokit ovat resistenttejä meropeneemille

[†] Resistenssin yleisyys ≥ 50 % yhdessä tai useammassa EU-maassa

Räkätauti ja melioidoosi: Meropeneemin käyttö ihmisillä perustuu *B. mallei*- ja *B. pseudomallei*-bakteerien *in vitro*-herkkyystietoihin ja vähäisiin ihmisiä koskeviin tietoihin. Hoitavien lääkäreiden on huomioitava räkätaudin ja melioidoosin hoitoa koskevat kansalliset ja/tai kansainväliset konsensuslausumat.

5.2 Farmakokinetiikka

Terveillä tutkittavilla keskimääräinen puoliintumisaika plasmassa oli noin 1 tunti ja keskimääräinen jakautumistilavuus noin 0,25 l/kg (11–27 litraa). Keskimääräinen puhdistuma oli 250 mg:n annoksella 287 ml/min ja 2 g:n annoksella 205 ml/min. Keskimääräiset C_{\max} -arvot 30 minuutin kestoisena infuusiona annetuille 500, 1000 ja 2000 mg annoksille olivat noin 23, 49 ja 115 µg/ml ja vastaavat AUC-arvot 39,3, 62,3 ja 153 µg·h/ml. C_{\max} -arvot 5 minuutin kestoisena infuusiona annetuille 500 ja 1 000 mg:n annoksille olivat 52 ja 112 µg/ml. Meropeneemi ei kumuloidu, kun sitä annetaan 8 tunnin välein henkilöille, joiden munuaistoiminta on normaali.

Tutkimuksessa, jossa 12 potilaalle annettiin 1 000 mg meropeneemia 8 tunnin välein leikkauksen jälkeen vatsansisäisten infektioiden hoitoon, C_{\max} -arvo ja puoliintumisaika vastasivat normaalien tutkittavien arvoja, mutta jakautumistilavuus oli suurempi, 27 litraa.

Jakautuminen

Meropeneemin keskimääräinen plasman proteiineihin sitoutuminen oli noin 2 %, eikä pitoisuus vaikuttanut siihen. Nopean (enintään 5 minuuttia kestävä) annon jälkeen farmakokinetiikka on kaksivaiheista, mutta 30 minuutin kestoisen infuusion jälkeen kaksivaiheisuus on vähemmän ilmeistä. Meropeneemin on osoitettu tunkeutuvan helposti useisiin ruumiinnesteisiin ja kudoksiin, mukaan lukien keuhkoihin, keuhkoputkieritteisiin, sappeen, aivo-selkäydinnesteeseen, gynekologisiin kudoksiin, ihoon, sidekudoskalvoihin, lihaksiin ja peritoneaalisiin tulehdusnesteisiin.

Biotransformaatio

Meropeneemi metaboloituu beetalaktaamirenkaan hydrolysoitumisen kautta, joka muodostaa mikrobiologisesti inaktiivisen metaboliitin. *In vitro* meropeneemi on vähemmän herkkä ihmisen dehydropeptidaasi-I (DHP-I) -välitteiselle hydrolysoitumiselle kuin imipeneemi, eikä DHP-I:n estäjän antaminen ole tarpeen.

Eliminaatio

Meropeneemi erittyy pääasiassa muuttumattomana munuaisten kautta. Noin 70 % (50–75 %) annoksesta erittyy muuttumattomana 12 tunnin kuluessa. Tämän lisäksi 28 % poistuu mikrobiologisesti inaktiivisena metaboliittina. Ulosteen mukana eliminoitumisen osuus on vain noin 2 % annoksesta. Mitattu munuaispuhdistuma ja probenesidin vaikutus osoittavat meropeneemin eliminoituvan sekä glomerulussuodatuksen että tubulaarisen erityksen kautta.

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoiminta suurentaa meropeneemin plasman AUC-arvoa ja pidentää meropeneemin puoliintumisaikaa. Terveisiin tutkittaviin (CrCL > 80 ml/min) verrattuna AUC-arvo oli 2,4-kertainen keskivaikeaa vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (CrCL 33-74 ml/min), 5-kertainen vaikeaa vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (CrCL 4-23 ml/min) ja 10-kertainen hemodialyysipotilailla (CrCL < 2 ml/min). Myös mikrobiologisesti inaktiivisen, beetalaktaamirenkaan hydrolysoituessa syntyvän metaboliitin AUC-arvo oli huomattavasti suurentunut munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Annosta ei tarvitse muuttaa keskivaikeaa ja vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaalle (ks. kohta 4.2). Meropeneemi poistuu hemodialyysissa. Hemolyysin aikainen puhdistuma on noin neljä kertaa suurempi kuin anuriapotilailla.

Maksan vajaatoiminta

Alkoholikirroosipotilailla tehdyssä tutkimuksessa maksasairauden ei havaittu vaikuttavan toistuvien meropeneemiannosten farmakokinetiikkaan.

Aikuispotilaat

Potilailla tehdyissä farmakokineettisissä tutkimuksissa ei ole havaittu merkittäviä eroja farmakokinetiikassa suhteessa munuaistoiminnaltaan samanverisiin terveisiin tutkittaviin. Populaatiomalli, joka käsitti 79 potilasta, joilla oli vatsansisäinen infektio tai keuhkokuume, osoitti keskustilavuuden olevan riippuvainen painosta ja puhdistuman kreatiniinin puhdistumasta ja iästä.

Pediatriset potilaat

Farmakokinetiikka vastasyntyneillä ja vanhemmilla pediatrisilla infektiopotilailla, joiden saama annos oli 10, 20 tai 40 mg/kg, osoitti C_{max} -arvojen olevan suunnilleen samat kuin aikuisilla, joiden saama annos oli 500, 1000 tai 2000 mg. Farmakokinetiikan vertailussa annosten ja puoliintumisaikojen suhteet olivat samankaltaiset kuin aikuisilla kaikilla paitsi kaikkein nuorimmilla tutkittavilla (< 6 kuukauden ikäisten $t_{1/2}$ oli 1,6 tuntia). Meropeneemin keskimääräiset puhdistumat olivat 5,8 ml/min/kg (6–12-vuotiaat), 6,2 ml/min/kg (2–5-vuotiaat), 5,3 ml/min/kg (6–23 kuukauden ikäiset) ja 4,3 ml/min/kg (2–5 kuukauden ikäiset). Noin 60 % annoksesta erittyy 12 tunnin kuluessa virtsaan meropeneemina ja 12 % metaboliittina. Meropeneemin pitoisuus aivo-selkäydinnesteessä lapsilla, joilla on aivokalvotulehdus, on noin 20 % samanaikaisesta pitoisuudesta plasmassa, joskin yksilöiden välinen vaihtelu on huomattavaa.

Farmakokinetiikka infektiolääkitystä tarvitsevilla vastasyntyneillä osoitti puhdistuman suurentuvan kronologisen iän tai gestaatioiän kasvaessa. Vastasyntyneiden keskimääräinen puoliintumisaika oli 2,9 tuntia. Populaatiofarmakokineettiseen malliin perustuva Monte Carlo -simulaatio osoitti, että *P. aeruginosa* -infektiossa annostuksella 20 mg/kg 8 tunnin välein saavutettiin 60 %:n $T > MIC$ -arvo 95 %:lla keskosena syntyneistä ja 91 %:lla täysiaikaisista vastasyntyneistä.

Iäkkäät potilaat

Farmakokineettisissä tutkimuksissa terveillä iäkkäillä potilailla (65–80 vuotta) plasmapuhdistuman on havaittu pienentyneen, mikä korreloi ikään liittyvän kreatiniinin puhdistuman pienemisen kanssa, ja ei-renaalisen puhdistuman pienentyneen vähäisemmässä määrin. Annosta ei tarvitse muuttaa iäkkäille potilaalle, paitsi keskivaikeassa tai vaikeassa munuaisten vajaatoiminnassa (ks. kohta 4.2).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Eläinkokeissa munuaiset sietivät meropeneemia hyvin. Histologista näyttöä munuaistiehytvaurioista havaittiin hiirillä ja koirilla vasta vähintään 2000 mg/kg:n kerta-annoksella tai toistuvilla annoksilla sekä apinoilla 500 mg/kg:n annoksilla 7 päivää kestäneessä tutkimuksessa.

Keskushermosto sietä meropeneemia yleisesti ottaen hyvin. Akuuttia toksisuutta arvioivissa tutkimuksissa keskushermostovaikutuksia havaittiin rotilla yli 1000 mg/kg:n annoksilla. I.v. annetun meropeneemin LD₅₀-annos on jyrsijöillä yli 2000 mg/kg.

Enintään 6 kuukauden pituisissa toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta arvioivissa tutkimuksissa havaittiin vain lieviä vaikutuksia, kuten punasoluparametrien lasku koirilla.

Mutageenisuudesta ei havaittu näyttöä tavanomaisessa koesarjassa, eikä lisääntymistoksisuudesta havaittu näyttöä rotilla tehdyissä tutkimuksissa enintään 750 mg/kg:n annoksilla ja apinoilla tehdyissä tutkimuksissa enintään 360 mg/kg:n annoksilla.

Näyttöä nuorten eläinten suuremmasta herkkyydestä meropeneemille aikuisiin eläimiin verrattuna ei havaittu. Laskimoon annettava lääkekuoto oli eläinkokeissa hyvin siedetty.

Meropeneemin ainoan metaboliitin toksisuusprofiili eläinkokeissa oli samankaltainen.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumkarbonaatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

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

6.3 Kesto aika

4 vuotta

Bolusinjektio laskimoon

Laskimonsisäistä injektioa varten käyttökuntoon saatetut liuokset on käytettävä heti. Käyttökuntoon saattamisen aloittamisen ja laskimonsisäisen injektion päättymisen välinen aika ei saa ylittää yhtä tuntia.

Infuusio laskimoon

Käyttökuntoon saatettu liuos on laimennettava heti käyttökuntoon saattamisen jälkeen. Käyttökuntoon saattamisen aloittamisen ja laskimonsisäisen infuusion päättymisen välinen aika ei saa ylittää yhtä tuntia.

Käyttökuntoon saatettua liuosta ei saa pakastaa.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

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

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkauskoost)

Kirkasta lasia oleva injektiopullo, jossa on bromobutylikumitulppa ja alumiinisinetti sekä violetti (500 mg)/harmaa (1 g) muovinen flip-off-korkki. Injektiopullot on pakattu pahvikoteloon.

Pakkauskoost: 1 tai 10 injektiopulloa

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Injektiopullot ovat kertakäyttöisiä.

Liuksen valmistamisessa ja annossa on käytettävä normaalia aseptista tekniikkaa.

Bolusinjektio laskimoon

Laskimonsisäiseen bolusinjektioon käytettävä meropeneemi on saatettava käyttökuntoon steriilillä, injektionesteisiin käytettävällä vedellä niin, että liuksen lopullinen pitoisuus on 50 mg/ml.

Käyttökuntoon saattamiseen kuluva aika on enintään 2 minuuttia.

Infuusio laskimoon

Laskimonsisäistä infuusiota varten meropeneemia sisältävät injektiopullot voidaan saattaa käyttökuntoon suoraan natriumkloridi 9 mg/ml (0,9 %) infuusioliuoksella tai glukoosi 50 mg/ml (5 %) infuusioliuoksella sekä laimentaa samalla laimentimella niin, että liuksen lopullinen pitoisuus on 1-20 mg/ml.

Käyttökuntoon saattamisen jälkeen

Käyttökuntoon saatettu valmiste on kirkas, väritön tai keltainen liuos.

Liuoksen pH käyttökuntoon saattamisen jälkeen on 7,3–8,3.

Liuosta on ravistettava ennen käyttöä. Liuokset on ennen antoa tarkastettava silmämääräisesti hiukkasten ja poikkeavan värin varalta. Liuosta saa käyttää vain, jos se on kirkasta ja väritöntä tai keltaista eikä siinä näy hiukkasia.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

AS KALCEKS

Krustpils iela 71E, Rīga, LV-1057, Latvia

Puh: +371 67083320

Sähköposti: kalceks@kalceks.lv

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

Meropenem Kalceks 500 mg: MTnr 39623

Meropenem Kalceks 1 g: MTnr 39624

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

07.02.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

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

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Meropenem Kalceks 500 mg

Varje injektionsflaska innehåller meropenemtrihydrat motsvarande 500 mg meropenem.

Meropenem Kalceks 1 g

Varje injektionsflaska innehåller meropenemtrihydrat motsvarande 1 g meropenem.

Hjälpämne med känd effekt

Meropenem Kalceks 500 mg: Varje injektionsflaska innehåller cirka 45 mg natrium (som natriumkarbonat).

Meropenem Kalceks 1 g: Varje injektionsflaska innehåller cirka 90 mg natrium (som natriumkarbonat).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

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

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Meropenem Kalceks är avsett för behandling av följande infektioner hos vuxna och barn över 3 månaders ålder (se avsnitt 4.4 och 5.1):

- Svår pneumoni, inklusive sjukhusförvärdad och ventilatorassocierad pneumoni
- Bronkopulmonella infektioner vid cystisk fibros
- Komplicerade urinvägsinfektioner
- Komplicerade intraabdominella infektioner
- Intra- och postpartuminfektioner
- Komplicerade hud- och mjukdelsinfektioner
- Akut bakteriell meningit

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

Behandling av patienter med bakteriemi som förekommer i association med, eller är misstänkt vara associerad med, någon av de infektioner som anges ovan.

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

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 bakterier (såsom *Enterobacterales*, *Pseudomonas aeruginosa* eller *Acinetobacter* spp.) eller mycket allvarliga infektioner.

Ytterligare hänsyn bör tas vid dosering till patienter med nedsatt njurfunktion (se Tabell 2 nedan).

Vuxna och ungdomar

Tabell 1 Generella doseringsrekommendationer

Infektion	Dos som skall ges var 8:e timme
Svår pneumoni, inklusive sjukhusförvärdad och ventilatorassocierad pneumoni	500 mg eller 1 g
Bronkopulmonella 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 hud- och mjukdelsinfektioner	500 mg eller 1 g
Akut bakteriell meningit	2 g
Behandling av neutropena patienter med feber	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 begränsade säkerhetsdata tillgängliga för att stödja administrering av doser på 2 g 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 tillämpning av dessa dosjusteringar för enhetsdoser på 2 g.

Tabell 2 Dosrekommendationer för patienter med nedsatt njurfunktion

Kreatininclearance (ml/min)	Dos (baserad på "enhetsdoser" på 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).

Äldre patienter

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

Pediatrik population

Barn under 3 månaders ålder

Effekt och tolerabilitet för meropenem hos barn under 3 månader har inte fastställts och optimal dosering är inte identifierad. 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 tabell 3 nedan:

Tabell 3 Dosrekommendationer för barn från 3 månader till 11 år och upp till 50 kg kroppsvikt

Infektion	Dos som skall ges var 8:e timme
Svår pneumoni, inklusive sjukhusförvärd och ventilatorassocierad pneumoni	10 eller 20 mg/kg
Bronkopulmonella infektioner vid cystisk fibros	40 mg/kg
Komplicerade urinvägsinfektioner	10 eller 20 mg/kg
Komplicerade intraabdominella infektioner	10 eller 20 mg/kg
Komplicerade hud- och mjukdelsinfektioner	10 eller 20 mg/kg
Akut bakteriell meningit	40 mg/kg
Behandling av neutropena patienter med feber	20 mg/kg

Barn med kroppsvikt över 50 kg

Vuxendos ska ges.

Erfarenhet saknas vad gäller barn med nedsatt njurfunktion

Administreringssätt

Meropenem ges vanligen som 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 intravenös bolus under cirka 5 minuter. Det finns begränsade säkerhetsdata tillgängliga för att stödja administrering av doser på 40 mg/kg till barn som intravenös bolusinjektion.

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

4.3 Kontraindikationer

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

Överkänslighet mot andra antibakteriella substanser av karbapenemtyp.

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

4.4 Varningar och försiktighet

Valet av meropenem för att behandla en enskild patient bör ta hänsyn till lämpligheten av att använda ett karbapenemantibiotikum baserat på faktorer som infektionens svårighetsgrad, prevalens av resistens mot andra lämpliga antibiotika och risken för att selektera karbapenemresistenta bakterier.

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

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

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. Innan meropenem sätts in ska en noggrann undersökning göras avseende tidigare överkänslighetsreaktioner mot betalaktamantibiotika.

Om en svår allergisk reaktion inträffar ska läkemedlet sättas ut och lämpliga åtgärder vidtas. Allvarliga hudbiverkningar (SCAR, severe cutaneous adverse reactions), såsom Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toxisk epidermal nekrolys (TEN), läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS), erytema multiforme (EM) och akut generaliserad exantematös 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 sättas ut omedelbart och en alternativ behandling ska 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. Det är därför viktigt att överväga denna diagnos hos patienter som får diarré i samband med administrering av meropenem eller senare (se avsnitt 4.8). Utsättning av meropenem och specifik behandling mot *Clostridioides 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).

Övervakning av onormal leverfunktion

Leverfunktionen bör övervakas 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 övervakas 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 av valproinsyra/natriumvalproat/valpromid

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

Hjälpämnen

Meropenem Kalceks 500 mg: Detta läkemedel innehåller cirka 45 mg natrium per injektionsflaska, motsvarande 2,25 % av WHO:s högsta rekommenderade dagliga intag (2 g natrium för vuxna).

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga specifika interaktionsstudier med andra läkemedel än probenicid 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 blodnivåer av valproinsyra 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 och karbapenemer inte hanterbar och ska därför undvikas (se avsnitt 4.4).

Orala antikoagulantia

Samtidig administrering av antibiotika och warfarin kan förhöja antikoagulationseffekten. Många fall av ökad antikoagulationseffekt av oralt administrerade antikoagulantia, inklusive warfarin, har rapporterats hos patienter som samtidigt har fått antibakteriell behandling. Risken kan variera beroende på bakomliggande infektion, patientens ålder och allmäntillstånd, så bidraget från ett 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.

Pediatrisk population

Interaktionsstudier har endast genomförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Data från behandling av gravida kvinnor med meropenem saknas eller är begränsade. Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Som en säkerhetsåtgärd bör meropenem undvikas under graviditet.

Amning

Det har rapporterats att små mängder meropenem utsöndras i bröstmjolk hos människa. 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 har utförts avseende förmågan att framföra fordon och använda maskiner. När man kör bil eller använder maskiner bör man dock ta hänsyn till att huvudvärk, parestesier och kramper har rapporterats för meropenem.

4.8 Biverkningar

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 meropenemrelaterade biverkningarna. De vanligaste rapporterade meropenemrelaterade laborativa avvikelserna var trombocytos (1,6 %) och förhöjda leverenzymmer (1,5–4,3 %).

Tabell över biverkningar

I tabellen nedan listas alla biverkningar enligt organsystem och frekvens: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 4 Biverkningar

Organsystemklass	Frekvens	Biverkning
Infektioner och infestationer	Mindre vanliga	Oral och vaginal candidiasis
Blodet och lymfsystemet	Vanliga	Trombocytemi
	Mindre vanliga	Eosinofili, trombocytopeni, leukopeni, neutropeni, agranulocytos, hemolytisk anemi
Immunsystemet	Mindre vanliga	Angioödem, anafylaxi (se avsnitt 4.3 och 4.4)
Psykiska störningar	Sällsynta	Delirium
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Huvudvärk
	Mindre vanliga	Parestesi
	Sällsynta	Kramp (se avsnitt 4.4)
Magtarmkanalen	Vanliga	Diarré, kräkningar, illamående, buksmärtor
	Mindre vanliga	Antibiotikarelaterad kolit (se avsnitt 4.4)
Lever och gallvägar	Vanliga	Förhöjda transaminaser, förhöjt alkaliskt fosfatas, förhöjt laktatdehydrogenas i blodet
	Mindre vanliga	Förhöjt blodbilirubin
Hud och subkutan vävnad	Vanliga	Hudutslag, klåda
	Mindre vanliga	Urtikaria, toxisk epidermal nekrolys, Stevens-Johnsons syndrom, erytema multiforme (se avsnitt 4.4)
	Ingen känd frekvens	Läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS-syndrom), akut generaliserad exantematös pustulos (se avsnitt 4.4)
Njurar och urinvägar	Mindre vanliga	Förhöjt blodkreatinin, förhöjt blodurea
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanliga	Inflammation, smärta
	Mindre vanliga	Tromboflebit, smärta vid injektionsstället

Pediatrik population

Meropenem är licensierat för barn över 3 månaders ålder. Det finns inga bevis för en ökad risk för biverkningar hos barn baserat på begränsade tillgängliga data. Alla inkomna rapporter överensstämde med händelser som observerats i den vuxna befolkningen.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-risk-förhållande. 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 efter marknadsförandet visar att biverkningar som kan uppkomma till följd av överdosering överensstämmer med biverkningsprofilen som beskrivs

i avsnitt 4.8. Biverkningarna är i allmänhet milda och försvinner vid utsättning eller dosreduktion. Symtomatisk behandling bör övervägas.

Hos patienter med normal njurfunktion elimineras meropenem snabbt via njurarna (se avsnitt 5.2). Meropenem och dess metabolit 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 penicillinbindande proteiner (PBP).

Farmakokinetiskt/farmakodynamiskt (PK/PD) förhållande

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

Resistensmekanism

Bakteriell resistens mot meropenem kan orsakas av:

- (1) minskad permeabilitet av det yttre membranet hos gramnegativa bakterier (på grund av minskad produktion av kanaler);
- (2) minskad affinitet till PBP:er;
- (3) ökat uttryck av effluxpumpkomponenter;
- (4) produktion av betalaktamaser som kan hydrolysera karbapenemer.

Lokala kluster av infektioner orsakade av karapenemresistenta organismer har rapporterats inom den Europeiska unionen.

Det finns ingen målbaserad korsresistens mellan meropenem och substanser från kinolon-, aminoglykosid-, makrolid- och tetracyclinklasserna. Bakterier kan emellertid uppvisa resistens mot fler än en grupp av antibakteriella substanser när den involverade mekanismen inkluderar impermeabilitet och/eller effluxpump(ar).

Brytpunkter

Kliniska brytpunkter för MIC-bestämning enligt European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) presenteras i Tabell 5.

Tabell 5 Kliniska MIC-brytpunkter för meropenem enligt EUCAST (2022-01-01, v 12.0)

Organism	Känsliga (S) (mg/l)	Resistenta (R) (mg/l)
<i>Enterobacterales</i> (andra än meningit)	≤ 2	> 8
<i>Enterobacterales</i> (meningit)	≤ 2	> 2
<i>Pseudomonas</i> spp., <i>P. aeruginosa</i> (andra än meningit)	≤ 2	> 8
<i>P. aeruginosa</i> (meningit)	≤ 2	> 2
<i>Acinetobacter</i> spp. (andra än meningit)	≤ 2	> 8
<i>Acinetobacter</i> spp. (meningit)	≤ 2	> 2
<i>Staphylococcus</i> spp.	obs ¹	obs ¹

<i>Enterococcus</i> spp.	--	--
<i>Streptococcus</i> grupperna A, B, C, G	obs ²	obs ²
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (andra än meningit)	≤ 2	> 2
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (meningit)	≤ 0,25	> 0,25
<i>Streptococci</i> i <i>viridans</i> -gruppen	≤ 2	> 2
<i>Haemophilus influenzae</i> (andra än meningit)	≤ 2	> 2
<i>Haemophilus influenzae</i> (meningit)	≤ 0,25	> 0,25
<i>Moraxella catarrhalis</i> ³	≤ 2	> 2
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	otillräcklig evidens	otillräcklig evidens
<i>Neisseria meningitidis</i> ^{3,4}	≤ 0,25	> 0,25
<i>Bacteroides</i> spp. ⁵	≤ 1	> 1
<i>Prevotella</i> spp.	≤ 0,25	> 0,25
<i>Fusobacterium necrophorum</i>	≤ 0,03	> 0,03
<i>Clostridium perfringens</i>	≤ 0,125	> 0,125
<i>Cutibacterium acnes</i>	≤ 0,125	> 0,125
<i>Listeria monocytogenes</i>	≤ 0,25	> 0,25
<i>Aerococcus sanguinicola</i> och <i>urinae</i>	≤ 0,25	> 0,25
<i>Kingella kingae</i>	≤ 0,03	> 0,03
<i>Achromobacter xylosoxidans</i>	≤ 1	> 4
<i>Vibrio</i> spp.	≤ 0,5	> 0,5
<i>Bacillus</i> spp. (utom <i>B. anthracis</i>)	≤ 0,25	> 0,25
<i>Burkholderia pseudomallei</i>	≤ 2	> 2
Ej artrelaterade brytpunkter	≤ 2	> 8

¹ Stafylokockers känslighet för meropenemer härleds från cefoxitinkänsligheten.

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

³ Resistenta isolat är mycket sällsynta eller ännu inte rapporterade. Identifieringen och resultatet av ett antimikrobiellt känslighetstest på ett sådant isolat måste bekräftas och isolatet måste skickas till ett referenslaboratorium.

⁴ Brytpunkter för allvarliga systemiska infektioner (meningit med eller utan septikemi) med *N. meningitidis* har endast fastställts för meropenem.

⁵ Vissa isolat med en MIC på 1 mg/l kan hysa *cfiA*-genen.

-- = Känslighetstestning rekommenderas inte, eftersom arten är ett dåligt mål för behandling med läkemedlet. Isolat kan rapporteras som R utan föregående testning.

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 listade patogener är sammanställd utifrån klinisk erfarenhet och terapeutiska riktlinjer.

Vanligtvis känsliga arter

Grampositiva aerober

Enterococcus faecalis[§]

Staphylococcus aureus (meticillinkänsliga)[‡]

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 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

Naturligt resistenta organismer

Gramnegativa aerober

Stenotrophomonas maltophilia
Legionella-arter

Andra mikroorganismer

Chlamydophila pneumoniae
Chlamydophila 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

Rots och melioidos: Användning av meropenem hos människa baseras på data om känslighet *in vitro* för *B. mallei* och *B. pseudomallei* samt begränsade humandata. Behandlande läkare bör beakta nationella och/eller internationella konsensusdokument angående behandling av rots och melioidos.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Den genomsnittliga plasmahalveringstiden hos friska försökspersoner är cirka 1 timme. Genomsnittlig distributionsvolym är cirka 0,25 l/kg (11-27 liter) och genomsnittlig clearance är 287 ml/min vid 250 mg, som sjunker till 205 ml/min vid 2 g. Doser på 500, 1000 och 2000 mg infunderade under 30 minuter ger medelvärden på C_{max} på cirka 23, 49 respektive 115 µg/ml. Motsvarande värden på AUC var 39,3 och 62,3 och 153 µg.h/ml. Efter infusion under 5 minuter uppmättes C_{max} -värden på 52 och 112 µg/ml efter 500 och 1000 mg-doser. Vid upprepade doser var 8:e timme till försökspersoner med normal njurfunktion sker ingen ackumulering av meropenem

En studie av 12 patienter, där 1000 mg meropenem administrerades var 8:e timme postoperativt efter intraabdominella infektioner, visade C_{max} och halveringstid som var jämförbara med friska försökspersoner, men hade 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, bronkialekret, galla, cerebros spinalvätska, gynekologiska vävnader, hud, fascia, muskler och peritonealexudat.

Metabolism

Meropenem metaboliseras genom hydrolys av betalaktamringen och bildar en mikrobiologiskt inaktiv metabolit. In vitro uppvisar meropenem 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. Cirka 70 % (50-75 %) av dosen utsöndras i oförändrad form inom 12 timmar. Ytterligare 28 % återfinns som mikrobiologiskt inaktiv metabolit. Fekal elimination motsvarar endast ca 2 % av dosen. Uppmätt renal 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 kraftigt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2). Meropenem elimineras med hemodialys med clearance genom hemodialys cirka 4 gånger snabbare än hos anuriska patienter.

Leverinsufficiens

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

Vuxna

Farmakokinetiska studier hos patienter har inte visat signifikanta farmakokinetiska skillnader jämfört med friska försökspersoner med motsvarande njurfunktion. En populationsmodell som utvecklats utifrån data på 79 patienter med intraabdominella infektioner eller pneumoni visade att den centrala volymen beror av vikt samt clearance på 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 500, 1000 och 2000 mg-doser. Jämförelse visade konsistent farmakokinetik mellan doser och halveringstid liknande dem som observerats hos vuxna hos alla utom de yngsta (<6 månader $t_{1/2}$ 1,6 timmar). De genomsnittliga clearancevärdena för meropenem 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 populations-PK-modell visade att med en doseringsregim på 20 mg/kg var 8:e timme uppnådde 60 % $T > MIC$ för *P. aeruginosa* hos 95 % prematura och 91 % av fullgångna nyfödda.

Äldre

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

Meropenem tolereras generellt väl av centrala nervsystemet. Effekter sågs i akuttoxicitetsstudier hos gnagare vid doser överstigande 1000 mg/kg. Den i.v. LD_{50} -dosen meropenem hos gnagare är över 2000 mg/kg.

I toxikologiska studier 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 hos 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

4 år

Intravenös bolusinjektion

Rekonstituerade lösningen för intravenös injektion ska användas omedelbart. Tiden mellan start av beredning till avslutning av intravenös injektion bör inte överstiga en timme.

Intravenös infusion

Den rekonstituerade lösningen ska spädas omedelbart efter beredning. Tiden mellan start av beredning till avslutning av intravenös infusion bör inte överstiga en timme.

Beredd lösning får ej frysas.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

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

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Injektionsflaska av ofärgat glas med gummipropp av brombutyl förseglad med ett aluminiumlock och lila (500 mg)/grå (1 g) lättöppnat plastlock. Injektionsflaskorna är förpackade i en ytterkartong.

Förpackningsstorlekar: 1 eller 10 injektionsflaskor

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Varje injektionsflaska är endast för engångsbruk.

Aseptiska standardtekniker ska användas vid beredning och administrering av lösningen.

Intravenös bolusinjektion

Meropenem som ska användas för intravenösa bolusinjektioner ska rekonstitueras med sterilt vatten för injektionsvätskor till en slutkoncentration av 50 mg/ml.

Rekonstiteringstiden är mindre än 2 minuter.

Intravenös infusion

För intravenös infusion kan injektionsflaskor med meropenem rekonstitueras direkt med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) lösning för infusion eller glukos 50 mg/ml (5 %) lösning för infusion och spädas med samma spädningsmedel till en slutkoncentration på 1 till 20 mg/ml.

Efter rekonstituering

Efter rekonstituering är produkten en genomskinlig, färglös till gul lösning.

Efter rekonstituering är lösningens pH 7,3 till 8,3

Lösningen ska skakas före användning. Lösningarna ska inspekteras visuellt med avseende på partiklar och missfärgning innan de administreras. Endast lösning som är genomskinlig, färglös till gul samt fri från partiklar ska användas.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

AS KALCEKS

Krustpils iela 71E, Rīga, LV-1057, Lettland

Tfn: +371 67083320
E-post: kalceks@kalceks.lv

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Meropenem Kalceks 500 mg: MTnr 39623
Meropenem Kalceks 1 g: MTnr 39624

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

07.02.2023