

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Meropenem Steriscience 500 mg injektio-/infuusiokuiva-aine liuosta varten
Meropenem Steriscience 1 000 mg injektio-/infuusiokuiva-aine liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Meropenem Steriscience 500 mg injektio-/infuusiokuiva-aine liuosta varten
Yksi injektio-pullo sisältää meropenemitrihydraattia määrän, joka vastaa 500 mg meropenemia.
Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: Yksi injektio-pullo sisältää 45 mg natriumia (natriumkarbonaattina).

Meropenem Steriscience 1 000 mg injektio-/infuusiokuiva-aine liuosta varten
Yksi injektio-pullo sisältää meropenemitrihydraattia määrän, joka vastaa 1 000 mg meropenemia.
Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: Yksi injektio-pullo sisältää 90 mg natriumia (natriumkarbonaattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektio-/infuusiokuiva-aine liuosta varten.
Valkoinen tai kellertävä kuiva-aine, jossa ei näy silmämääräisesti hiukkasia.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1. Käyttöaiheet

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

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

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

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

Antibakteerisen lääkehoidon tarkoituksenmukaista käyttöä koskevat viralliset ohjeet on huomioitava.

4.2. Annostus ja antotapa

Annostus

Tavalliset annossuosituksot on esitetty alla olevassa taulukossa.

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

Enintään 2 000 mg:n annos 3 kertaa vuorokaudessa aikuisille ja nuorille ja enintään 40 mg/kg:n annos 3 kertaa vuorokaudessa lapsille saattaa olla tarkoituksenmukainen erityisesti joidenkin infektioyyppien hoidossa, kuten vähemmän herkkien bakteerilajien (esim. *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* tai *Acinetobacter*-lajien) aiheuttamien infektioiden tai hyvin vaikeiden infektioiden hoidossa.

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

Aikuiset ja nuoret

Infektio	Annos 8 tunnin välein
Vaikea keuhkokuume, mukaan lukien sairaalasta saatu ja hengityslaitteen käyttöön liittyvä keuhkokuume	500 mg tai 1 000 mg
Kystiseen fibroosiin liittyvät keuhkoputken- ja keuhkotulehdukset	2 000 mg
Komplisoituneet virtsatieinfektiot	500 mg tai 1 000 mg
Komplisoituneet intra-abdominaaliset infektiot	500 mg tai 1 000 mg
Synnytyksen aikaiset ja jälkeiset infektiot	500 mg tai 1 000 mg
Komplisoituneet ihon ja pehmytkudoksen infektiot	500 mg tai 1 000 mg
Akuutti bakteerimeningiitti	2 000 mg
Kuumeisten neutropeenisten potilaiden hoito	1 000 mg

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

Vaihtoehtoisesti enintään 1 000 mg:n annos voidaan antaa laskimonsisäisenä bolusinjektiona noin 5 minuutin aikana. 2 000 mg:n annoksen laskimonsisäisen bolusinjektion käytöstä aikuisille on saatavilla rajoitetusti turvallisuustietoja.

Munuaisten vajaatoiminta

Aikuisilla ja nuorilla, joiden kreatiniinipuhdistuma on alle 51 ml/min, tulee annosta pienentää alla olevan taulukon mukaisesti. Näiden annossuositusten antamisesta 2 000 mg:n yksikköannoksella on saatavilla vain rajoitetusti tietoa.

Kreatiniinipuhdistuma (ml/min)	Annos (perustuu yksikköannoksiin 500 mg tai 1 000 mg tai 2 000 mg, ks. taulukko yllä)	Annosväli
26–50	yksi yksikköannos	12 tuntia
10–25	puoli yksikköannosta	12 tuntia
< 10	puoli yksikköannosta	24 tuntia

Meropeneemi eliminoituu hemodialyysissä ja hemofiltraatiossa. Tarvittava meropeneemiannos tulee antaa hemodialyysihoidon jälkeen.

Peritoneaalidialyysiä saaville potilaille ei ole tiedossa annossuosituksia.

Maksan vajaatoiminta

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

Annos iäkkäillä potilailla

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

Pediatriset potilaat

Alle 3 kuukauden ikäiset lapset

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

3-kuukautiset – 11-vuotiaat ja alle 50 kg painavat lapset

Suositteltu annos on esitetty alla olevassa taulukossa:

Infektio

Vaikea keuhkokuume, mukaan lukien sairaalassa saatu ja hengityslaitteen käyttöön liittyvä keuhkokuume

Annos 8 tunnin välein

10 tai 20 mg/kg

Kystiseen fibroosiin liittyvät keuhkoputken- ja keuhkotulehdukset

40 mg/kg

Komplisoituneet virtsatieinfektiot

10 tai 20 mg/kg

Komplisoituneet intra-abdominaaliset infektiot

10 tai 20 mg/kg

Komplisoituneet ihon ja pehmytkudoksen infektiot

10 tai 20 mg/kg

Akuutti bakteerimeningiitti

40 mg/kg

Kuumeisten neutropeenisten potilaiden hoito

20 mg/kg

Yli 50 kg painavat lapset

Aikuisten annosta tulee käyttää.

Valmisteen käytöstä munuaisten vajaatoimintaa sairastaville lapsille ei ole kokemusta.

Antotapa

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

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

4.3. Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Yliherkkyys jollekin muulle karbapeneemisukuiselle antibiootille.

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

4.4. Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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

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

Yliherkkyysoireet

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

Karbakapeneemille, penisilliineille tai muille beetalaktaamiantibiooteille yliherkät potilaat saattavat olla yliherkkiä myös meropenemille. Ennen meropenemihoidon aloittamista aikaisemmat yliherkkyysoireet beetalaktaamiantibiooteille tulee selvittää huolellisesti.

Jos vaikea allerginen reaktio ilmenee, hoito tulee keskeyttää ja ryhtyä tarvittaviin hoitotoimenpiteisiin.

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

Antibiootteihin liittyvä koliitti

Antibiootteihin liittyvää koliittia ja pseudomembranoottista koliittia on raportoitu lähes kaikilla antibiooteilla, myös meropenemillä, ja se voi vaihdella vaikeusasteeltaan lievistä henkeä uhkaavaan. Siksi sen mahdollisuus on syytä ottaa huomioon, jos potilaalle kehittyy ripuli meropenemin käytön yhteydessä tai sen jälkeen (ks. kohta 4.8). Meropenemihoidon lopettamista ja spesifisen *Clostridium difficile* -hoidon aloittamista tulee harkita. Peristaltiikkaa estäviä lääkkeitä ei pidä antaa.

Epileptiset kohtaukset

Epileptisiä kohtauksia on raportoitu harvakseltaan karbakapeneemihoidon ja myös meropenemihoidon aikana (ks. kohta 4.8).

Maksan toiminnan seuranta

Maksan toimintaa tulee seurata tarkasti meropenemihoidon aikana maksatoksisuusriskin vuoksi (maksan toimintahäiriö, johon liittyy kolestaasi ja sytolyysi) (ks. kohta 4.8).

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

Suoran antiglobuliinikokeen (Coombsin kokeen) serokonversio

Meropenemihoido saattaa aiheuttaa positiivisen tuloksen suorassa tai epäsuorassa Coombsin kokeessa.

Samanaikainen käyttö valproaatin/natriumvalproaatin/valpromidin kanssa

Meropenemin ja valproaatin/natriumvalproaatin/valpromidin samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.5).

Meropenem Steriscience sisältää natriumia

Meropenem Steriscience 500 mg: Tämä lääkevalmiste sisältää 45 mg natriumia per 500 mg:n injektio-pullo, mikä vastaa 2,25 %:a WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

Meropenem Steriscience 1 000 mg: Tämä lääkevalmiste sisältää 90 mg natriumia per 1 000 mg:n injektio-pullo, mikä vastaa 4,5 %:a WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

4.5. Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Erityisiä yhteisvaikutustutkimuksia probenesidiä lukuun ottamatta ei ole tehty.

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

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

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

Oraaliset antikoagulantit

Samanaikainen antibioottien ja varfariinin käyttö saattaa lisätä varfariinin antikoagulanttista vaikutusta. Useita raportteja on saatu oraalisten antikoagulanttien, myös varfariinin, lisääntyneestä antikoagulanttisuudesta potilailla, jotka ovat saaneet samanaikaisesti antibiootteja. Riski saattaa vaihdella infektiosta, iästä ja potilaan yleisestä tilasta riippuen niin, että antibioottien osuutta INR (international normalised ratio) -arvon suurenemisessa on vaikea arvioida. On suositeltu, että INR-arvoa tulee seurata tiheästi antibioottien ja oraalisten antikoagulanttien samanaikaisen käytön aikana ja jonkin aikaa hoidon loppumisen jälkeen.

Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

4.6. Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja meropeneemin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria lisääntymistoksisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3). Varmuuden vuoksi meropeneemin käyttöä on suositeltavaa välttää raskauden aikana.

Imetys

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

Hedelmällisyys

Ihmisen hedelmällisyyttä koskevia tietoja ei ole saatavilla. Eläimillä ei ole havaittu hedelmällisyyteen kohdistuvia haittavaikutuksia (ks. kohta 5.3).

4.7. Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

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

4.8. Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

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

havaitut meropeneemiin liittyvät raportoidut haittavaikutukset olivat trombosytoosi (1,6 %) ja kohonneet maksaentsyymit (1,5–4,3 %).

Taulukkomuotoinen luettelo haittavaikutusriskeistä

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

Taulukko 1

Elinjärjestelmäluokitus	Esiintymistiheys	Tapahtuma
Infektiot Veri ja imukudos	melko harvinainen yleinen	suun ja emättimen kandidiaasi trombosytomia
	melko harvinainen	eosinofilia, trombosytopenia, leukopenia, neutropenia, agranylozytoosi, hemolyyttinen anemia
Immuunijärjestelmä	melko harvinainen	angioedeema, anafylaksia (ks. kohdat 4.3 ja 4.4)
Psykkiset häiriöt Hermosto	harvinainen yleinen melko harvinainen harvinainen	delirium päänsärky parestesia kouristukset (ks. kohta 4.4)
Ruoansulatuselimistö	yleinen melko harvinainen	ripuli, oksentelu, pahoinvointi, vatsakipu antibiootteihin liittyvä koliitti (ks. kohta 4.4)
Maksa ja sappi	yleinen	seerumin transaminaasiarvojen, alkalisen fosfataasin ja laktaattidehydrogenaasin kohoaminen
Iho ja ihonalainen kudus	melko harvinainen yleinen melko harvinainen tuntematon	kohonnut veren bilirubiini ihottuma, kutina toksinen epidermaalinen nekrolyysi, Stevens–Johnsonin oireyhtymä, Erythema multiforme (ks. kohta 4.4), nokkosihottuma lääkkeeseen liittyvä yleisoireinen eosinofiilinen reaktio, akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi (ks. kohta 4.4)
Munuaiset ja virtsatiet	melko harvinainen	veren kreatiniinitason kohoaminen, veren ureatason kohoaminen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	yleinen melko harvinainen	tulehdus, kipu tromboflebiitti, antopaikassa esiintyvä kipu

Pediatriset potilaat

Meropenem Steriscience -valmisteella on myyntilupa yli 3 kuukauden ikäisille lapsille. Saatavilla olevan rajallisen tiedon perusteella lääkevalmisteen ei ole todettu lisäävän haittavaikutusten riskiä lapsilla. Kaikki vastaanotetut ilmoitukset vastasivat aikuisväestössä havaittuja tapahtumia.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-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 saattaa olla mahdollinen munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, jos annosta ei ole tarkistettu kohdan 4.2 mukaisesti. Markkinoille tulon jälkeinen suppea kokemus on osoittanut, että yliannoksen jälkeen mahdollisesti ilmaantuvat haittavaikutukset ovat samoja kuin kohdassa 4.8 mainitut, ja ne ovat yleensä lieviä ja häviävät hoidon lopettamisen tai annoksen pienentämisen seurauksena. Oireenmukaista hoitoa on harkittava.

Terveillä henkilöillä valmiste eliminoituu nopeasti munuaisten kautta.

Meropeneemi ja sen metaboliitti eliminoituvat hemodialyysissä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1. Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Systemisesti vaikuttavat infektiolääkkeet, karbapeneemit, ATC-koodi: J01DH02

Vaikutusmekanismi

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

Farmakokineettinen/farmakodynaaminen suhde (PK/PD)

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

Resistenssimekanismi

Bakteerien resistenssi meropeneemille voi johtua: (1) gramnegatiivisen bakteerin ulkokalvon heikenneestä läpäisevyydestä (johtuu alentuneesta poriiniproteiinituotannosta), (2) penisilliiniä sitovien kohdeproteiinien alentuneesta affiniteetista, (3) effluksipumppumeکانismin komponenttien lisääntyneestä ilmentymisestä ja (4) karbapeneemejä hydrolysoivien beetalaktamaasien tuotannosta.

Karbapeneemiresistenteistä bakteereista johtuneita lokalisoituneita infektioryppäitä on raportoitu Euroopan Unionin alueella.

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

Raja-arvot

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

EUCAST:n kliiniset MIC-raja-arvot meropeneemille (1.1.2022, v 12.0)

Organismi	Herkkä (S) (mg / l)	Resistentti (R) (mg / l)
<i>Enterobacterales</i> (ei meningiitti)	≤ 2	> 8
<i>Enterobacterales</i> (meningiitti)	≤ 2	> 2
<i>Pseudomonas</i> spp. (ei meningiitti), <i>P. aeruginosa</i>	≤ 2	>
<i>Pseudomonas</i> spp. (meningiitti), <i>P. aeruginosa</i>	≤ 2	> 2
<i>Acinetobacter</i> spp. (ei meningiitti)	≤ 2	> 8
<i>Acinetobacter</i> spp. (meningiitti)	≤ 2	> 2
<i>Staphylococcus</i> spp.	alaviite 1	alaviite 1
<i>Streptococcus</i> -ryhmät A, B, C, G	alaviite 2	alaviite 2
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (ei meningiitti)	≤ 2	> 2
<i>Viridans</i> group streptococci	≤ 2	> 2
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (meningiitti)	≤ 0,25	> 0,25
<i>Haemophilus influenzae</i> (ei meningiitti)	≤ 2	> 2
<i>Haemophilus influenzae</i> (meningiitti)	≤ 0,25	> 0,25
<i>Moraxella. catarrhalis</i> ³	≤ 2	> 2
<i>Staphylococcus</i> spp.	alaviite 3	alaviite 3
<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
<i>Bacillus</i> spp. (paitsi <i>B. anthracis</i>)	≤ 0,25	> 0,25
<i>Burkholderia pseudomallei</i>	≤ 2	> 2
Lajista riippumattomat raja-arvot ⁶	≤ 2	> 8

¹ Stafylokokkien herkkyys karbapeneemeille on päätelty kefoksitiiniherkkydestä.

² Stafylokokkiryhmiä A, B, C ja G herkkyys kefalosporiineille on päätelty bentsyyliipenisilliiniherkkydestä.

³ Resistentit isolaatit ovat hyvin harvinaisia tai niitä ei ole vielä raportoitu. Tällaisten isolaattien tunnistus ja mikrobiäläkeherkkyystestin tulos tulee vahvistaa ja isolaatti lähettää viitelaboratorioon.

⁴ Raja-arvot vakaville systeemisille *N. meningitidis* -infektioille (meningiitti, johon voi liittyä sepsis) on määritetty vain meropeneemille.

⁵ Joissakin isolaateissa, joiden MIC-raja-arvo on 1 mg/l, voi esiintyä *cfiA*-geeni.

⁶ Näitä raja-arvoja käytetään vain silloin kun lajikohtaisia raja-arvoja tai muita suosituksia ei ole saatavilla (ajatusviiva tai alaviite) lajikohtaisissa taulukoissa. Jos MIC-arvo on suurempi kuin PK/PD-resistentti raja-arvo, valmisteen käyttöä ei suositella. Jos MIC-arvo on pienempi tai yhtä suuri kuin PK/PD-herkkyyden raja-arvo, valmistetta voidaan käyttää varoen. MIC-raja-arvo voidaan myös raportoida, joskaan se ei ole välttämätöntä. Lisää huomautus, että suositus perustuu ainoastaan PK/PD-raja-arvoihin ja mainitse annostus, johon PK/PD-raja-arvo perustuu.

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

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

Yleisesti herkät lajit

Grampositiiviset aerobit

Enterococcus faecalis^s

Staphylococcus aureus (metisilliinille herkät)^t

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

Streptococcus agalactiae (ryhmä B)

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

Streptococcus pneumoniae

Streptococcus pyogenes (ryhmä A)

Gramnegatiiviset aerobit

Citrobacter freundii

Citrobacter koseri

Enterobacter aerogenes

Enterobacter cloacae

Escherichia coli

Haemophilus influenzae

Klebsiella oxytoca

Klebsiella pneumoniae

Morganella morganii

Neisseria meningitidis

Proteus mirabilis

Proteus vulgaris

Serratia marcescens

Grampositiiviset anaerobit

Clostridium perfringens

Peptoniphilus asaccharolyticus

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

Gramnegatiiviset anaerobit

Bacteroides caccae

Bacteroides fragilis -ryhmä

Prevotella bivia

Prevotella disiens

Lajit, joilla hankittu resistenssi saattaa olla ongelma

Grampositiiviset aerobit
Enterococcus faecium^{§†}

Gramnegatiiviset aerobit
Acinetobacter-lajit[†]
Burkholderia cepacia
Pseudomonas aeruginosa

Syynnäisesti resistentit organismit

Gramnegatiiviset aerobit
Stenotrophomonas maltophilia
Legionella-lajit

Muut mikro-organismit

Chlamydia pneumoniae
Chlamydia psittaci
Coxiella burnetii
Mycoplasma pneumoniae

[§]Lajit, joilla on osoitettu luontainen keskitason herkkyys.

[‡]Kaikki metisilliinille resistentit stafylokokit ovat resistenttejä meropeneemille.

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

Malleus ja melioidoosi

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

5.2. Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Terveillä henkilöillä keskimääräinen puoliintumisaika plasmassa on noin tunti; keskimääräinen jakautumistilavuus on noin 0,25 l/kg (11–27 l) ja keskimääräinen puhdistuma 250 mg:n annoksella on 287 ml/min, ja arvo laskee 205 ml:aan/min 2 000 mg:n annoksella. 30 minuutin kuluessa infusoidut 500, 1000 ja 2 000 mg:n annoksilla saadaan keskimääräisiksi C_{max} -arvoiksi 23, 49 ja 115 mikrog/ml, ja vastaavat AUC-arvot olivat 39,3, 62,3 ja 153 mikrog/h/ml. 5 minuutin infuusion jälkeen C_{max} -arvo on 500 mg:n annoksella 52 mikrog/ml ja 1 000 mg:n annoksella 112 mikrog/ml. Kun toistuvia annoksia annostellaan 8 tunnin välein henkilöille, joilla on normaali munuaisten toiminta, meropeneemin kumuloitumista ei tapahdu.

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

Jakautuminen

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

Biotransformaatio

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

Eliminaatio

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

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoiminta aiheuttaa suuremman plasman AUC-arvon ja pitemmän puoliintumisajan meropeneemille. AUC-arvo suureni 2,4-kertaiseksi potilailla, joilla oli keskivaikea vajaatoiminta (CrCl 33–74 ml/min), 5-kertaiseksi vaikeassa vajaatoiminnassa (CrCl 4–23 ml/min) ja 10-kertaiseksi hemodialyysipotilailla (CrCl < 2 ml/min) terveisiin henkilöihin verrattuna (CrCl > 80 ml/min). Mikrobiologisesti vaikuttamattoman avoketjuisen metaboliitin AUC-arvo oli myös huomattavasti suurempi potilailla, joilla oli munuaisten vajaatoiminta. Annoksen sovittamista suositellaan potilailla, joilla on keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.2).

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

Maksan vajaatoiminta

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

Aikuiset

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

Pediatriset potilaat

Infektiota sairastavilla vauvoilla ja lapsilla tehdyssä farmakokinetiikkatutkimuksessa 10, 20 ja 40 mg/kg annoksilla osoitettiin C_{max} -arvo, joka oli suurin piirtein sama kuin aikuisilla 500, 1 000 ja 2 000 mg:n annosten jälkeen. Vertailu osoitti farmakokinetiikan yhdenmukaisuuden annosten ja puoliintumisaikojen välillä, arvot vastasivat aikuisten arvoja kaikilla muilla paitsi nuorimmilla lapsilla (< 6 kuukautta $t_{1/2}$ 1,6 h). Keskimääräinen meropeneemin puhdistuma oli 5,8 ml/min/kg (6–12-vuotiaat), 6,2 ml/min/kg (2–5-vuotiaat), 5,3 ml/min/kg (6–23 kk) ja 4,3 ml/min/kg (2–5 kk). Noin 60 % annoksesta erittyy virtsaan 12 tunnin kuluessa, 12 % metaboliittina. Meropeneemin pitoisuudet meningiittiä sairastavien lasten aivo-selkäydinnesteessä ovat noin 20 % senhetkisistä plasmapitoisuuksista, vaikkakin yksilöiden väliset erot ovat merkitseviä.

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

Iäkkäät

Farmakokineettiset tutkimukset terveillä iäkkäillä henkilöillä (65–80 v) ovat osoittaneet plasmapuhdistuman alenemisen, mikä korreloi ikään liittyvään kreatiniinipuhdistuman alenemiseen ja vähäisempään munuaisiin liittymättömään puhdistumaan. Annoksen sovittaminen ei ole tarpeen vanhuspotilailla, ellei kyseessä ole keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.2).

5.3. Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

tutkimuksessa.

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

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

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

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

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

Meropeneemin ainoan metaboliitin toksisuus osoittautui eläinkokeissa yhtä vähäiseksi kuin meropeneemin.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1. Apuaineet

Natriumkarbonaatti.

6.2. Yhteensopimattomuudet

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

6.3. Kesto aika

2 vuotta.

Käyttövalmis liuos:

Bolusinjektion anto laskimoon

Käyttövalmis bolusinjektio-liuos on kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiili 3 tunnin ajan enintään 25 °C:n lämpötilassa tai 6 tunnin ajan jääkaappilämpötilassa (2–8 °C).

Mikrobiologiselta kannalta valmiste on käytettävä välittömästi, ellei käyttökuntoon saattamiseen käytetty menetelmä poista mikrobikontaminaation riskiä.

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

Laskimoinfuusion anto

0,9-prosenttiseen NaCl-liuokseen valmistettu infuusioneste on kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiili 3 tuntia enintään 25 °C:n lämpötilassa tai 24 tuntia jääkaappilämpötilassa (2–8 °C).

Mikrobiologiselta kannalta valmiste on käytettävä välittömästi, ellei käyttökuntoon saattamiseen käytetty menetelmä poista mikrobikontaminaation riskiä. Jos injektio-liuosta ei käytetä välittömästi, ovat sen säilytysajat ja säilytysolosuhteet käyttäjän vastuulla.

5-prosenttiseen glukoosiliuokseen (dekstroosi) käytökuntoon saatettu Meropenem Steriscience (50 mg/ml) on käytettävä välittömästi.

Valmiit liuokset eivät saa jäätyä.

6.4. Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5. Pakkaustyyppi ja pakkauskooko (pakkauskoot)

Meropenem Steriscience 500 mg injektio-/infuusiokuiva-aine liuosta varten
Lasinen injektiopullo, jossa on kumitulppa (bromobutyyli), alumiinisinetti ja vaaleansininen muovinen repäisysuojus.

Meropenem Steriscience 1 000 mg injektio-/infuusiokuiva-aine liuosta varten
Lasinen injektiopullo, jossa on kumitulppa (bromobutyyli), alumiinisinetti ja punainen muovinen repäisysuojus.

Lääkevalmiste on saatavana 1 tai 10 injektiopullon pakkauksina. Kaikkia pakkauskookoja eivälttämättä ole myynnissä.

6.6. Erityiset varotoimet hävittämiselle

Injektio

Bolusinjektiona laskimoon annettava Meropenem Steriscience saatetaan käyttökuntoon liuottamalla se injektioneisteisiin käytettävään steriiliin veteen lopulliseksi pitoisuudeksi 50 mg/ml.

Infuusio

Laskimoon annettavana infuusiona Meropenem Steriscience -injektiopullo voidaan saattaa suoraan käyttökuntoon 0,9-prosenttisella NaCl-infuusioliuoksella (9 mg/ml) tai 5-prosenttisellä glukoosi-infuusioliuoksella (dekstroosi) (50 mg/ml). Infuusioneste saatetaan käyttökuntoon liuottamalla Meropenem Steriscience joko 0,9-prosenttiseen (9 mg/ml) NaCl-infuusioliuokseen tai 5-prosenttiseen (50 mg/ml) glukoosi-infuusioliuokseen (dekstroosi) lopulliseksi pitoisuudeksi 1–20 mg/ml.

Jokainen injektiopullo on tarkoitettu vain kertakäyttöön.

Käyttökuntoon saattamisessa ja annossa on noudatettava tavanomaisia aseptisiä tekniikoita.

Liuosta tulee ravistaa ennen käyttöä.

Liuokset tulee tarkastaa silmämääräisesti hiukkasaineksen ja värinmuutosten varalta ennen antoa. Injektion/infuusion antoon saa käyttää vain kirkasta ja väritöntä tai kellertävää liuosta, jossa ei ole hiukkasia.

Liuoksen pH on 7,3–8,3.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Steriscience B.V.
Kranenburgweg 135-A
2583 ER The Hague
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMERO

500 mg: 38338
1000 mg: 38339

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

15.09.2022

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

04.06.2024

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Meropenem Steriscience 500 mg pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning

Meropenem Steriscience 1 g pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Meropenem Steriscience 500 mg pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning

Varje injektionsflaska innehåller meropenetrihydrat motsvarande 500 mg meropenem.

Hjälpämne med känd effekt: Varje injektionsflaska innehåller 45 mg natrium (i form av natriumkarbonat).

Meropenem Steriscience 1 g pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning

Varje injektionsflaska innehåller meropenetrihydrat motsvarande 1000 mg meropenem.

Hjälpämne med känd effekt: Varje injektionsflaska innehåller 90 mg natrium (i form av natriumkarbonat).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver till injektionsvätska eller infusionsvätska, lösning.

Ett vitt till blekgult pulver som är fritt från synliga ansamlingar

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1. Terapeutiska indikationer

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

- Allvarlig pneumoni, inklusive sjukhusförvärd och ventilatorassocierad pneumoni
- Bronkopulmonära infektioner vid cystisk fibros
- Komplicerade urinvägsinfektioner
- Komplicerade intra-abdominella infektioner
- Intra- och post-partuminfektioner
- Komplicerade infektioner i hud och mjukdelar
- Akut bakteriell meningit

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

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

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

4.2. Dosering och administreringsätt

Dosering

Tabellerna nedan ger generella doseringsrekommendationer.

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

En dos på upp till 2000 mg tre gånger dagligen till vuxna och ungdomar och en dos på upp till 40 mg/kg tre gånger dagligen till barn kan vara speciellt lämplig vid behandling av vissa typer av infektioner, t ex infektioner orsakade av mindre känsliga bakteriearter (t. ex. *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* eller *Acinetobacter spp*) eller mycket allvarliga infektioner.

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

Vuxna och ungdomar

Infektion	Dos som ska ges var 8:e timme
Allvarlig pneumoni inklusive sjukhusförvärd och ventilatorassocierad pneumoni	500 mg eller 1000 mg
Bronkopulmonära infektioner vid cystisk fibros	<u>2000</u> mg
Komplicerade urinvägsinfektioner	500 mg eller 1000 mg
Komplicerade intraabdominella infektioner	500 mg eller 1000 mg
Intra-och postpartuminfektioner	500 mg eller 1000 mg
Komplicerade infektioner i hud och mjukdelar	500 mg eller 1000 mg
Akut bakteriell meningit	<u>2000 mg</u>
Behandling av febrila neutropena patienter	<u>1000 mg</u>

Meropenem Steriscience 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 1000 mg ges som intravenös bolusinjektion under cirka 5 minuter. Det finns begränsat med säkerhetsdata för att stödja administrering av 2000 mg doser till vuxna 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 begränsade data för att stödja administrering av dessa dosjusteringar för en enhetsdos på 2000 mg.

Kreatininclearance (ml/min)	Dos (baserad på "enhetsdoser" mellan 500 mg eller 1000 mg eller 2000 mg, se tabell ovan)	Frekvens
26-50	en enhetsdos	var 12:e timme
10-25	halv enhetsdos	var 12:e timme
<10	halv enhetsdos	var 24:e timme

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

Det finns inga etablerade dosrekommendationer till patienter som får peritonealdialys.

Nedsatt leverfunktion

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

Dosering hos äldre patienter

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

Pediatriisk population

Barn under 3 månader

Effekten och tolerabilitet hos barn under 3 månader har inte fastställts och optimala doseringsregim har inte identifierats. 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 månadertill 11 år och upptill 50 kg kroppsvikt.

Rekommenderad doseringsregim framgår av följande tabell:

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

Barn med vikt över 50 kg

Vuxendos ska ges.

Erfarenhet saknas hos barn med nedsatt njurfunktion.

Administreringssätt

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

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

4.3. Kontraindikationer

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

Överkänslighet mot andra substanser av karbapenemtyp.

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

4.4. Varningar och försiktighet

Valet av Meropenem Steriscience för behandling av enskild patient ska övervägas med hänsyn till lämplighet att använda en karbapenemsubstans baserat på faktorer som infektionens svårighetsgrad, prevalens av resistens mot andra lämpliga antibiotika och risk för karbapenemresistenta bakterier.

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

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

Överkänslighetsreaktioner

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

Patienter som tidigare visat överkänslighet mot karbapenemer, penicilliner eller andra betalaktamantibiotika kan också vara överkänsliga mot meropenem. Före insättning av meropenem ska noggrann undersökning göras med avseende på tidigare överkänslighetsreaktioner mot

betalaktamantibiotika.

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

Antibiotikarelaterad kolit

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

Kramper

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

Monitorering av leverfunktion

Leverfunktion bör monitoreras noggrant under behandling med meropenem på grund av risk för levertoxicitet (hepatisk dysfunktion med kolestas och cytolys) (se avsnitt 4.8). Användning hos patienter med leversjukdom: för patienter med underliggande leversjukdom ska leverfunktionen monitoreras under behandlingen med meropenem. Ingen dosjustering är nödvändig (se avsnitt 4.2).

Serokonversion vid direkt antiglobulintest (Coombs test)

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

Samtidig behandling med valproinsyra/natriumvalproat/valpromid

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

Meropenem Steriscience innehåller natrium.

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

Meropenem Steriscience 1 g: Detta läkemedel innehåller 90 mg natrium per 1000 mg injektionsflaska, motsvarande 4,5 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 g natrium för vuxna).

4.5. Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga specifika interaktionsstudier med andra läkemedel än probenecid har utförts.

Probenecid konkurrerar med meropenem vad gäller aktiv tubulär sekretion och hämmar därför den renala utsöndringen av meropenem med ökad eliminationshalveringstid och plasmakoncentration av meropenem som följd. Försiktighet krävs vid samtidig behandling med probenecid och meropenem.

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

Sänkningar av blodnivåerna 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 anses samtidig behandling med valproinsyra/natriumvalproat/valpromid med karbapenemer inte vara hanterbar och ska därför undvikas (se avsnitt 4.4).

Orala antikoagulantia

Samtidig administrering av antibiotika och warfarin kan förhöja antikoagulationseffekten. Många fall har rapporterats med ökad antikoagulationseffekt av oralt administrerade antikoagulantia inklusive warfarin,

hos patienter som samtidigt har fått antibakteriell behandling. Risken kan variera beroende på bakomliggande infektion, patientens ålder och allmäntillstånd så att bidraget från antibiotikum till ökningen av INR (international normalised ratio) är svårt att bedöma. Det rekommenderas att INR kontrolleras ofta under och strax efter samtidig behandling med antibiotika och orala antikoagulantia.

Pediatrisk population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

4.6. Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från användningen av meropenem i gravida kvinnor. Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Som en försiktighetsåtgärd bör man undvika användning av meropenem under graviditet.

Amning

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

Fertilitet

Det finns inga data om effekten av användningen av meropenem på mänsklig fertilitet. Inga negativa effekter på fertiliteten har observerats hos djur (se avsnitt 5.3).

4.7. Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8. Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

I en genomgång av 4872 patienter med 5026 exponeringar för meropenembehandling var diarré (2,3%), hudutslag (1,4%), illamående/kräkningar (1,4%) och inflammation vid injektionsstället (1,1%) de mest frekvent rapporterade meropenem-relaterade biverkningarna. De vanligaste rapporterade meropenem-relaterade laborativa avvikelserna var trombocytos (1,6%) och ökade leverenzymerna (1,5-4,3%).

Lista över biverkningar i tabellform

I tabellen nedan listas alla biverkningar enligt organklass och frekvens: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 100, < 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 1

Organklass	Frekvens	Biverkning
Infektioner och infestationer	Mindre vanliga	svampöverväxt i munhåla och underliv
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	parestesier
	Sällsynta	kramper (se avsnitt 4.4)
Magtarmkanalen	Vanliga	diarré, kräkningar,

	Mindre vanliga	illamående, buksmärta antibiotika-relaterad kolit (se avsnitt 4.4)
Lever och gallvägar	Vanliga	förhöjda serumtransaminaser, förhöjda alkaliska fosfataser i blodet, förhöjt laktatdehydrogenas i blodet
Hud och subkutan vävnad	Mindre vanliga	förhöjt bilirubin i blodet
	Vanliga	hudutslag, klåda
	Mindre vanliga	toxisk epidermal nekrolys, Stevens Johnsons syndrom, erytema multiforme (se avsnitt 4.4), urtikaria
	Ingen känd frekvens	läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom, akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP) (se avsnitt 4.4)
Njurar och urinvägar	Mindre vanliga	förhöjt kreatinin i blodet, förhöjt serumurea
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanliga	inflammation, smärta
	Mindre vanliga	tromboflebit smärta vid injektionsstället

Pediatrisk population

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning **det nationella rapporteringssystemet listat i** [www-sivusto: www.fimea.fi](http://www.sivusto: www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Läkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 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. Den begränsade erfarenhet som erhållits sedan godkännandet för försäljning visar att biverkningar som kan uppkomma till följd av överdosering överensstämmer med biverkningsprofilen som beskrivs i avsnitt 4.8. Dessa biverkningar är i allmänhet av lindrig karaktär och upphör vid utsättande eller dosreduktion. Symptomatisk behandling ska övervägas.

Hos patienter med normal njurfunktion elimineras meropenem snabbt via njurarna.

Meropenem och dess metabolit kan elimineras med hemodialys.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1. Farmakodynamiska egenskaper

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

Verkningsmekanism

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

Farmakokinetiskt/farmakodynamiskt (PK/PD) samband

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

Resistensmekanism

Bakteriers resistens mot Meropenem Steriscience kan orsakas av: (1) minskad permeabilitet av yttre membranet hos gramnegativa bakterier (på grund av minskad produktion av poriner) (2) minskad affinitet till ml-PBPer, (3) ökat uttryck av efflux-pumpskomponenter, och (4) produktion av betalaktamaser som kan hydrolysera karbapenemer.

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

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

Brytpunkter

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

EUCAST kliniska brytpunkter för MIC-bestämning för meropenem (2022-01-01, v 12.0)

Organism	Känsliga (S) (mg/l)	Resistenta (R) (mg/l)
<i>Enterobacterales (inte meningitis)</i>	≤ 2	> 8
<i>Enterobacterales (meningitis)</i>	≤ 2	> 2
<i>Pseudomonas</i> spp. (inte meningitis), <i>P. aeruginosa</i>	≤ 2	$>$
<i>Pseudomonas</i> spp. (meningitis), <i>P. aeruginosa</i>	≤ 2	> 2
<i>Acinetobacter</i> spp. (inte meningitis)	≤ 2	> 8
<i>Acinetobacter</i> spp. (meningitis)	≤ 2	> 2
<i>Staphylococcus</i> spp.	footnot 1	footnot 1
<i>Streptococcus</i> groups A, B, C, G	footnot 2	footnot 2
<i>Streptococcus pneumoniae (inte meningitis)</i>	≤ 2	> 2
Viridans-gruppen streptococci	≤ 2	> 2
<i>Streptococcus pneumoniae (meningitis)</i>	$\leq 0,25$	$> 0,25$
<i>Haemophilus influenzae (inte meningitis)</i>	≤ 2	> 2
<i>Haemophilus influenzae (meningitis)</i>	$\leq 0,25$	$> 0,25$
<i>Moraxella. catarrhalis</i> ³	≤ 2	> 2
<i>Staphylococcus</i> spp.	footnot 3	footnot 3
<i>Neisseria meningitidis</i> ^{3,4}	$\leq 0,25$	$> 0,25$
<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
<i>Bacillus</i> spp. (utom <i>B. anthracis</i>)	≤ 0,25	> 0,25
<i>Burkholderia pseudomallei</i>	≤ 2	> 2
Icke artrelaterade brytpunkter ⁶	≤ 2	> 8

¹ Stafylokockers känslighet för karbapenemer är uppskattade med hänsyn till cefoxitinkänslighet.

² Cefalosporinkänsligheten i streptokockgrupp A, B, C och G är härledd från benzylpenicillinkänsligheten.

³ Resistenta isolat är mycket sällsynta eller ännu inte rapporterade. Identifiering och resultaten av antimikrobiell känslighetsbestämning hos eventuella sådana isolat måste bekräftas och isolatet skickas till ett referenslaboratorium.

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

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

⁶ Dessa brytpunkter används endast när det inte finns några artspecifika brytpunkter eller andra rekommendationer (streck eller fotnot) i de artspecifika tabellerna. Om MIC-värdet är större än brytpunkten för PK-PD-resistens avråds från användningen av detta medel. Om MIC-värdet är mindre än eller lika med brytpunkten för PK-PD-känslighet föreslås att läkemedlet kan användas med försiktighet. MIC-värdet kan också rapporteras, även om detta inte är av väsentlig betydelse. Inkludera en fotnot att vägledningen är baserad på enbart PK-PD-brytpunkterna och inkludera den dos på vilken PK-PD-brytpunkten är baserad.

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

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

Vanligtvis känsliga arter

Grampositiva aerobes

*Enterococcus faecalis*⁸

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

Organismer med nedärvd resistens

Gramnegativa aerober

Stenotrophomonas maltophilia
Legionella arter

Andra mikroorganismer

Chlamydia pneumoniae
Chlamydia psittaci
Coxiella burnetii
Mycoplasma pneumoniae

§ Arter som visar naturlig intermediär känslighet

£ Alla meticillinresistenta stafylokocker är resistenta mot meropenem

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

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

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

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

Distribution

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

Metabolism

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

Eliminering

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

Njurinsufficiens

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

Dosjustering rekommenderas till patienter med måttligt till svårt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2).

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

Leverinsufficiens

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

Vuxna

Farmakokinetiska studier hos patienter har inte visat signifikanta farmakokinetiska skillnader jämfört med friska försökspersoner med motsvarande njurfunktion. En populationsmodell som utvecklats utifrån data på 79 patienter med intraabdominella infektioner eller pneumoni visade att den centrala volymen är beroende på vikt samt clearance på kreatininclearance och ålder.

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 respektive 2000 mg doser. Jämförelse visade

konsekvent farmakokinetik mellan doser och halveringstid liknande dem som observerats hos vuxna hos alla utom de yngsta (<6 månader $t_{1/2}$ 1,6 timmar). Genomsnittliga clearancevärden 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 meningit är ungefär 20 % av motsvarande plasmanivåer, även om det finns betydande inter-individuell variabilitet.

Farmakokinetiken för meropenem hos nyfödda som kräver anti-infektiös behandling visade större clearance hos nyfödda med högre kronologisk ålder eller gestationsålder med en total genomsnittlig halveringstid på 2,9 timmar. Monte Carlo-simulering baserad på en farmakokinetisk populationsmodell visade att med en dosering på 20 mg/kg var 8 timme uppnåddes 60 % T>MIC för *P. aeruginosa* hos 95% av 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 av kreatininclearance och en mindre minskning av icke-renal clearance. Ingen dosjustering krävs hos äldre patienter, utom i fall av måttligt till svårt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2).

5.2. Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

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

Den intravenösa LD₅₀-dosen för meropenem hos gnagare är mer än 2000 mg/kg.

I studie med upprepad dosering på upp till 6 månader sågs endast smärre effekter inklusive minskning av parametrar avseende röda blodkroppar hos hundar.

Det fanns inga tecken på mutagen potential i en uppsättning konventionella studier och inga tecken på reproduktionstoxicitet inklusive teratogenpotential i studier på råttor upp till 750 mg/kg och på apor upp till 360 mg/kg.

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

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1. Förteckning över hjälpämnen

Natriumkarbonate.

6.2. Inkompatibiliteter

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

6.3. Hållbarhet

2 år:

Efter beredning av lösning:

Administrering av intravenös bolusinjektion

Kemisk och fysikalisk stabilitet vid användning för en beredd lösning för bolusinjektion har visats under 3 timmar i upp till 25 °C eller 6 timmar vid förvaring i kylskåp (2-8 °C).

Ur mikrobiologisk synvinkel bör produkten användas omedelbart, såvida inte beredningsmetoden utesluter risk för mikrobiell kontamination.

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

Administrering av intravenös infusion

Kemisk och fysikalisk stabilitet vid användning för en infusionslösning som beretts med hjälp av 0,9% natriumkloridlösning (9 mg/ml) har visats under 3 timmar i upp till 25 °C eller 24 timmar vid förvaring i kylskåp (2-8 °C).

Ur mikrobiologisk synvinkel bör produkten användas omedelbart, såvida inte beredningsmetoden utesluter risken för mikrobiell kontamination.

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

Beredd lösning av Meropenem Steriscience i 5% glukoslösning (dextros) (50 mg/ml) ska användas omedelbart.

Beredd lösning ska inte frysas.

6.4. Särskilda förvaringsanvisningar

Det finns inga särskilda förvaringsanvisningar för detta läkemedel.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning finns i avsnitt 6.3.

6.5. Förpackningstyp och innehåll

Meropenem Steriscience 500 mg pulver till injektion-/infusionsvätska, lösning
Injektionsflaska av glas med propp av bromobutylgummi, med aluminiumförsegling och ett himmelsblått avsnäppbart plastlock..

Meropenem Steriscience 1 g pulver till injektion-/infusionsvätska, lösning
Injektionsflaska av glas med propp av bromobutylgummi, med aluminiumförsegling och ett himmelsblått avsnäppbart plastlock.

Läkemedlet tillhandahålls i förpackningsstorlekar om 1 eller 10 injektionsflaskor. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6. Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Injektion

Meropenem Steriscience som ska användas för intravenös bolusinjektion ska beredas med sterilt vatten för injektionsvätskor. En lösning för bolusinjektion bereds genom att lösa upp läkemedelsprodukten Meropenem Steriscience i sterilt vatten för injektion till en slutlig koncentration på 50 mg/ml.

Infusion

För intravenös infusion av meropenem kan injektionsflaskor beredas direkt med 0,9% natriumklorid eller 5% glukos (dextros) infusionsvätska, lösning. En lösning för infusion bereds genom att lösa upp läkemedelsprodukten Meropenem Steriscience i antingen 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridlösning för infusion eller 50 mg/ml (5 %) glukos (dextros) infusionsvätska, lösning.

Varje injektionsflaska är avsedd endast för engångsanvändning.

Aseptiska standardtekniker ska användas för beredning och administrering av lösningen.

Lösningen ska skakas före användning.

Lösningen ska inspekteras visuellt för partiklar eller missfärgning före administrering. Endast klar, färglös till gul lösning som är fri från partiklar får användas.

Lösningen har ett pH-värde inom området 7,3 till 8,3.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Steriscience B.V.
Kranenburgweg 135-A
2583 ER The Hague
Nederländerna

8. NUMMERPÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

500 mg: 38338
1000 mg: 38339

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

15.09.2022

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

04.06.2024