

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Meropenem B. Braun 500 mg infuusiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
Meropenem B. Braun 1 g infuusiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Meropenem B. Braun 500 mg

Yksi kaksikammio pussi sisältää meropeneemitrihydraattia määrän, joka vastaa 500 mg:aa vedetöntä meropeneemiä.

Käyttökuntoon saatettu liuos sisältää meropeneemiä 10 mg/ml.

Meropenem B. Braun 1 g

Yksi kaksikammio pussi sisältää meropeneemitrihydraattia määrän, joka vastaa 1 g:aa vedetöntä meropeneemiä.

Käyttökuntoon saatettu liuos sisältää meropeneemiä 20 mg/ml.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Yhden kaksikammio pussin sisältämä natriumin kokonaismäärä:

Meropenem B. Braun -valmisteen vahvuus	Kaksikammio pussin sisältämän natriumin määrä
500 mg	245 mg
1 g	290 mg

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

Ennen käyttökuntoon saattamista kaksikammio pussi sisältää valkoista tai vaaleankeltaista jauhetta sekä kirkasta ja väritöntä liuosta.

Käyttökuntoon saatettu kirkas ja väritön liuos on iso-osmoottista, ja sen pH on 7,3–8,3.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Meropenem B. Braun 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 keuhkoputki- ja keuhkotulehdukset
- komplisoituneet virtsatieinfektiot
- komplisoituneet intra-abdominaaliset infektiot
- synnytyksen aikaiset ja jälkeiset infektiot
- komplisoituneet ihon ja pehmytkudoksen infektiot
- akuutti bakteerimeningiitti.

Meropenem B. Braun -valmistetta voidaan käyttää hoidettaessa kuumeisia neutropeenisiä potilaita, joiden kuumeen epäillään johtuvan bakteeri-infektiosta.

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

Antibakteerisen lääkehoidon tarkoituksenmukaista käyttöä koskevat viralliset ohjeet on huomioitava.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Tavalliset annossuositukset on esitetty alla olevassa taulukossa.

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

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

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

Aikuiset ja nuoret

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

Munuaisten vajaatoiminta

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

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

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

Peritoneaalidialyysissä saaville potilaille ei ole tiedossa annossuosituksia.

Maksan vajaatoiminta

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

Annos iäkkäillä potilailla

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

Pediatriset potilaat

Alle 3 kuukauden ikäiset lapset

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

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

Suosittelun annos on esitetty alla olevassa taulukossa:

Infektio	Annos 8 tunnin välein
Vaikea keuhkokuume, mukaan lukien sairaalasta saatu ja hengityslaitteen käyttöön liittyvä keuhkokuume	10 tai 20 mg/kg
Kystiseen fibroosiin liittyvät keuhkoputki- 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

Infusiona laskimoon

Meropenem B. Braun annetaan tavallisesti laskimonsisäisenä infuusiona noin 15–30 minuutin aikana (ks. kohdat 6.2, 6.3 ja 6.6). Vaihtoehtoisesti annokset 20 mg:aan/kg tai 1 g:aan asti voidaan antaa laskimonsisäisenä bolusinjektiona noin 5 minuutin aikana. 40 mg/kg annoksen laskimonsisäisen bolusinjektion käytöstä lapsille tai 2 g:n annoksen laskimonsisäisen bolusinjektion käytöstä aikuisille on saatavilla rajoitetusti turvallisuustietoja. Pidempikestoista infuusiota (0,5–2 g meropeneemiä 3 tunnin pituisena infuusiona) voidaan käyttää meropeneemille vähemmän herkkien bakteerien aiheuttamissa infektioissa pidentämään aikaa, jolloin pitoisuus pysyy MIC-arvon (pienin estävä pitoisuus) yläpuolella ($T > MIC$).

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuuntoon 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, vaikea 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.

Enterobakteerien, *Pseudomonas aeruginosan* tai *Acinetobacter*-lajien resistenssi

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

Yliherkkyysoireet

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

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

Jos vaikea allerginen reaktio esiintyy, hoito tulee keskeyttää ja ryhtyä tarvittaviin hoitotoimenpiteisiin. Meropeneemiä 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, meropeneemi on lopetettava heti ja harkittava jotakin vaihtoehtoista hoitoa.

Antibiootteihin liittyvä koliitti

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

Epileptiset kohtaukset

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

Maksan toiminnan seuranta

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

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

Suoran antiglobuliinikokeen (Coombsin kokeen) serokonversio

Meropeneemihoito saattaa aiheuttaa positiivisen tuloksen suorassa tai epäsuorassa Coombsin kokeessa.

Samanaikainen käyttö valproiinihapon/natriumvalproaatin/valpromidin kanssa

Meropeneemin ja valproiinihapon/natriumvalproaatin/valpromidin samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.5). Muiden bakteerilääkkeiden kuin karbapeneemiryhmän antibioottien käyttöä tulee harkita. Jos karbapeneemien käyttö on välttämätöntä, valproaattipitoisuuden seuranta (therapeutic drug monitoring) on tarpeen karbapeneemin ja valproiinihapon yhdistelmähoidossa, etenkin karbapeneemiantibiottihoitoa aloitettaessa tai lopetettaessa.

Apuaineita koskevat varoitukset/varotoimet

Meropenem B. Braun 500 mg:

Tämä lääkevalmiste sisältää 245 mg natriumia per pussi, mikä vastaa 12,3 %:a WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

Meropenem B. Braun 1 g:

Tämä lääkevalmiste sisältää 290 mg natriumia per pussi, mikä vastaa 14,5 %: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 pidentaen meropeneemin puoliintumisaikaa ja nostaen sen pitoisuutta plasmassa. Meropeneemin samanaikaista käyttöä probenesidin kanssa ei suositella.

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

Oraaliset antikoagulantit

Samanaikainen antibioottien ja varfariinin käyttö saattaa lisätä varfariinin antikoagulanttista vaikutusta. Useita raportteja on saatu oraalisten antikoagulanttien, myös varfariinin, lisääntyneestä antikoagulanttista vaikutuksesta potilailla, jotka ovat saaneet samanaikaisesti antibiootteja. Riski saattaa vaihdella infektiosta, iästä ja potilaan yleisestä tilasta riippuen niin, että antibioottien osuutta INR (international normalised ratio) -arvon suurenemisesta on vaikea arvioida. On suositeltu, että INR:ä 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

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. Meropenem B.

Braun -valmistetta ei pidä käyttää imettäville naisille, ellei odotettu hyöty äidille ole suurempi kuin lapsen mahdollisesti kohdistuva riski.

Hedelmällisyys

Meropeneemin vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tietoja. Eläimillä tehdyissä lisääntymistutkimuksissa ei ole ilmennyt vaikutuksia hedelmällisyyteen.

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 listattu 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.

Elinjärjestelmäluokitus	Esiintymistiheys	Tapahtuma
Infektiot	Melko harvinainen	suun ja emättimien kandidoosi
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)
Psykkiset häiriöt	Harvinainen	delirium
Hermosto	Yleinen	päänsärky
	Melko harvinainen	parestesia
	Harvinainen	kouristukset (ks. kohta 4.4)
Ruoansulatuselimistö	Yleinen	ripuli, oksentelu, pahoinvointi, vatsakivun paheneminen
	Melko harvinainen	antibiootteihin liittyvä koliitti (ks. kohta 4.4)
Maksa ja sappi	Yleinen	transaminaasiarvojen, veren alkalisen fosfaatin ja veren laktaattidehydrogenaasin kohoaminen.
	Melko harvinainen	kohonnut veren bilirubiini
Iho ja ihonalainen kudos	Yleinen	ihottuma, kutina
	Melko harvinainen	nokkosihottuma, toksinen epidermaalinen nekrolyysi, Stevens-Johnsonin oireyhtymä, erythema multiforme (ks. kohta 4.4)
	Tuntematon	lääkkeeseen liittyvä yleisoireinen eosinofiilinen reaktio (DRESS), akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi (ks. kohta 4.4)
Munuaiset ja virtsatiet	Melko harvinainen	veren kreatiniinitason kohoaminen, veren ureatason kohoaminen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Yleinen	tulehdus, kipu
	Melko harvinainen	tromboflebiitti, antopaikassa esiintyvä kipu

Pediatriset potilaat

Meropenem B. Braun -valmisteella on myyntilupa yli 3 kuukauden ikäisille lapsille. Saatavilla olevan rajoitetun tiedon perustella 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 tarkastettu kohdan 4.2 mukaisesti. Markkinoille tulon jälkeinen suppea kokemus on osoittanut, että yliannoksen jälkeen mahdollisesti ilmaantuvat haittavaikutukset ovat samoja kuin kohdassa 4.8 mainitut, ja ne ovat yleensä lieviä ja häviävät hoidon lopettamisen tai annoksen pienentämisen seurauksena. Oireenmukaista hoitoa on harkittava.

Terveillä henkilöillä valmiste eliminoituu nopeasti munuaisten kautta.

Meropenemi ja sen metaboliitti eliminoituvat hemodialysissä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Vaikutusmekanismi

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

Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet

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

Resistenssimekanismi

Bakteerien resistenssi meropenemille voi johtua: (1) gramnegatiivisen bakteerin ulkokalvon heikenneestä läpäisevyydestä (johtuu alentuneesta poriiniproteiiniin tuotannosta), (2) penisilliiniä sitovien kohdeproteiinien alentuneesta affiniteetista, (3) efflux-pumppumeکانismikomponenttien lisääntyneestä ilmentymisestä ja (4) karbapeneemijä 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 efflux-pumppumekanismeja.

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 (2023-04, v 13.0)

Organismi	Herkkä (S) (mg/l)	Resistentti (R) (mg/l)
<i>Enterobacterales</i> (muut infektiot kuin aivokalvotulehdus)	≤ 2	> 8
<i>Enterobacterales</i> (aivokalvotulehdus)	≤ 2	> 2
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (muut infektiot kuin aivokalvotulehdus)	≤ 2	> 8
<i>Pseudomonas</i> paitsi <i>P. aeruginosa</i> (muut infektiot kuin aivokalvotulehdus)	≤ 2	> 8
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (aivokalvotulehdus)	≤ 2	> 2
<i>Acinetobacter</i> spp. (muut infektiot kuin aivokalvotulehdus)	≤ 2	> 8
<i>Acinetobacter</i> spp. (aivokalvotulehdus)	≤ 2	> 2
<i>Streptococcus</i> spp. (ryhmät A, B, C, G)	Alaviite ¹	Alaviite ¹
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (muut infektiot kuin aivokalvotulehdus)	≤ 2	> 2
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (aivokalvotulehdus)	≤ 0,25 mg/l	>0,25 mg/l
<i>Staphylococcus</i> spp.	Alaviite ²	Alaviite ²
<i>Haemophilus influenzae</i> (muut infektiot kuin aivokalvotulehdus)	≤ 2	> 2
<i>Haemophilus influenzae</i> (aivokalvotulehdus)	≤ 0,25 mg/l	> 0,25 mg/l
<i>Moraxella catarrhalis</i> ³	≤ 2	> 2
<i>Neisseria meningitidis</i> (kaikki infektiot) ^{3,5}	≤ 0,25	> 0,25
<i>Bacteroides</i> spp.	≤ 1 mg/l ⁴	> 1 mg/l ⁴
<i>Prevotella</i> spp.	≤ 0,25 mg/ml	> 0,25 mg/ml
<i>Fusobacterium necrophorum</i>	≤ 0,03 mg/ml	> 0,03 mg/ml
<i>Clostridium perfringens</i>	≤ 0,125 mg/ml	> 0,125 mg/ml
<i>Cutibacterium acnes</i>	≤ 0,125 mg/ml	> 0,125 mg/ml
Lajeihin liittymättömät raja-arvot	≤ 2	> 8

¹ Streptokokkiryhmiin A, B, C ja G herkkyys karbapeneemeille voidaan päätellä penisilliiniherkkyydestä.

² Stafylokokkien herkkyys karbapeneemeille voidaan päätellä kefoksitiinherkkydestä.

³Resistentit isolaatit ovat harvinaisia tai niitä ei ole vielä ilmoitettu. Minkä tahansa tällaisen isolaatin tunnistaminen ja antimikrobisen herkkyystestin tulos on vahvistettava ja isolaatti lähetettävä referenssilaboratorioon.

⁴Meropeneemin kehän halkaisijan raja-arvon ($S \geq 28$ mm, $R < 28$ mm) avulla havaitaan kaikki cfiA-geenin välittämät karbapeneemille resistentit *Bacteroides fragilis* -infektiot.

⁵Vakavia systeemisiä *N. meningitidis* -infektioita (meningiittia, johon saattaa liittyä septikemia) koskevat raja-arvot on määritetty vain meropeneemille.

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 hoitosuositusten 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 aerobit

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^{s†}

Gramnegatiiviset aerobit

Acinetobacter species

Burkholderia cepacia

Pseudomonas aeruginosa

Syynnäisesti resistentit organismit

Gramnegatiiviset aerobit

Stenotrophomonas maltophilia

Legionella-lajit

Muut mikro-organismit

Chlamydophila pneumoniae

Chlamydophila psittaci

Coxiella burnetii

Mycoplasma pneumoniae

^sLajit, joilla on osoitettu luontainen keskitason herkkyys

^tKaikki metisilliinille resistentit stafylokokit ovat resistenttejä meropeneemille

[†]Resistenssiaste $\geq 50\%$ 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, arvo laskee 205 ml:aan/min 2 g:n annoksella. 30 minuutin kuluessa infusoidut 500 mg 1 ja 2 g:n annokset antavat keskimääräisiksi C_{max} -arvoiksi 23, 49 ja 115 mikrog/ml, vastaavat AUC-arvot olivat 39,3, 62,3 ja 153 mikrog x h/ml. 5 minuutin infuusion jälkeen C_{max} -arvot ovat 500 mg:n annoksella 52 ja 1 g:n annoksella 112 mikrog/ml. Kun toistuvia annoksia annostellaan 8 tunnin välein henkilöille, joilla on normaali munuaisten toiminta, meropeneenin kumuloitumista ei tapahdu.

Kun 12 potilaan tutkimuksessa annosteltiin postoperatiivisesti 1 g meropeneemiä 8 tunnin välein intra-abdominaalisiin infektoihin, 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 elimistön nesteisiin ja kudoksiin, mukaan lukien keuhkot, keuhkoputkien eritteet, sappi, aivo-selkäydinneste, gynekologiset kudokset, iho, faskia, lihakset ja vatsakalvon tulehdusnesteet.

Biotransformaatio

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

Eliminaatio

Meropeneemi erittyy pääasiassa muuttumattomana munuaisten kautta; noin 70 % (50–75 %) annoksesta erittyy muuttumattomana 12 tunnin kuluessa. 28 % on todettavissa mikrobiologisesti vaikuttamattomana metaboliittina. Ulosteen kautta 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 keskivaikkea vajaatoiminta (CrCl 33–74 ml/min), 5-kertaiseksi vaikeassa vajaatoiminnassa (CrCl 4–23 ml/min) ja 10-kertaiseksi hemodialyysipotilailla (CrCl < 2 ml/min) terveisiin henkilöihin verrattuna (CrCl > 80 ml/min). Mikrobiologisesti vaikuttamattoman metaboliitin AUC-arvo oli myös huomattavasti suurempi potilailla, joilla oli munuaisten vajaatoiminta. Annoksen sovittamista suositellaan potilailla, joilla on keskivaikkea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.2). Meropeneemi puhdistuu hemodialyysissä, jonka aikainen puhdistuma on noin 4 kertaa suurempi kuin anuriapotilailla.

Maksan vajaatoiminta

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

Aikuiset

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

Pediatriset potilaat

Infektiota sairastavilla vauvoilla ja lapsilla tehdyssä farmakokinetiikkatutkimuksessa 10, 20 ja 40 mg/kg annoksilla osoitettiin C_{max} -arvo, joka oli suurin piirtein sama kuin aikuisilla 500 mg, 1 ja 2 g:n annosten jälkeen. Vertailu osoitti farmakokinetiikan yhdenmukaisuuden annosten ja puoliintumisajan välillä, arvot vastasivat aikuisten arvoja kaikilla muilla paitsi nuorimmilla lapsilla (< 6 kuukautta, $t_{1/2}$ 1,6 h). Keskimääräinen meropeneemin puhdistuma oli 5,8 ml/min/kg (6–12-vuotiaat), 6,2 ml/min/kg (2–5-vuotiaat), 5,3 ml/min/kg (6–23 kk) 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 infektihoitoa 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 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 kreatiinipuhdistuman alenemiseen ja vähäisempään munuaisiin liittymättömään puhdistumaan. Annoksen sovittaminen ei ole tarpeen vanhuspotilailla, ellei kyseessä ole keskivaikkea 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 g/kg tai sen yli ja apinoilla annoksilla 500 mg/kg 7 päivää kestäneessä tutkimuksessa.

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

Meropeneemin iv-annossa LD₅₀ on jyrsijöillä yli 2 g/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 annoksilla ja apinoille korkeintaan 360 mg/kg 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 meropeneemillä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Liuotin

Natriumkloridi

Injektionesteisiin käytettävä vesi

Kuiva-aine

Vedetön natriumkarbonaatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kestoaika

Kestoaika ennen käyttökuntoon saattamista

2 vuotta

Kestoaika käyttökuntoon saattamisen jälkeen

Käyttökuntoon saatettu lääkevalmiste on tarkoitettu vain kertakäyttöön.

Käytönaikaisen kemiallisen ja fysikaalisen säilyvyyden on osoitettu olevan 3 tuntia 25 °C:ssa tai 24 tuntia 2–8 °C:ssa. Mikrobiologiselta kannalta valmiste on käytettävä välittömästi, ellei pakkausta ole avattu ja valmistetta saatettu käyttökuntoon tavalla, joka sulkee pois mikrobikontaminaation riskin. Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, käytönaikaiset säilytysajat ja olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

Kestoaika avaamisen jälkeen

Avattu kaksikammio pussi on käytettävä välittömästi.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C.

Käyttökuntoon saatettu liuos ei saa jäätyä.

Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkauskootti)

Meropenem B. Braun toimitetaan kaksikammio pussissa, joka on valmistettu värittömästä monikerroksisesta muovista (PET/Al/polypropyleenietyleenikopolymeeri) ja lämpömuovautuvasta

kumista (ei sisällä lateksia, PVC:tä eikä DEHP:tä) ja jossa on infuusioportti. Toinen puoli on läpinäkymätön ja toinen läpinäkyvä.

Meropenem B. Braun 500 mg:

Yksi kaksikammio pussi sisältää 570 mg kuiva-ainetta ja 50 ml steriiliä natriumkloridiliuosta.

Meropenem B. Braun 1 g:

Yksi kaksikammio pussi sisältää 1140 mg kuiva-ainetta ja 50 ml steriiliä natriumkloridiliuosta.

Kaksikammio pussit on pakattu 24 yksikköä sisältäviin pahvikoteloihin.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Älä peitä repäisynauhaa (foliota) tai sen osaa potilasetiketillä.

Älä kytke sarjaan.

Hävitä pakkaus, jos pakkauksen repäisynauha on vahingoittunut.

Poista repäisynauha vasta juuri ennen käyttöä.

Tarkista lääkevalmiste silmämääräisesti ennen käyttökuntoon saattamista. Liuosta saa käyttää vain, jos se on kirkasta ja väritöntä eikä siinä ole käytännössä lainkaan hiukkasia.

Ohjeet kaksikammio pussiin pakatun Meropenem B. Braun -valmisteen saattamiseen käyttökuntoon

1. Avaa sivulla oleva kieleke ja levitä pakkaus auki.
2. Poista kuiva-ainekammion repäisynauha.
3. Taivuta pakkausta aivan liuottimen sauman alapuolelta ja purista, kunnes liuottimen ja kuiva-aineen välinen sauma aukeaa.
4. Ravista liuottimen ja kuiva-aineen seosta, kunnes kuiva-aine on täysin liennut.
5. Tarkista käyttökuntoon saatettu liuos silmämääräisesti hiukkasten varalta. Käytä vain, jos liuos on kirkasta ja väritöntä eikä siinä ole käytännössä lainkaan hiukkasia.
6. Avaa toinen sauma puristamalla taivutettua pakkausta aivan liuoksen sauman alapuolelta, jotta liuos pääsee virtaamaan infuusioporttiin.
7. Poista infuusioportin foliosuojus ja yhdistä portti steriiliin antolaitteeseen. Ripusta pussi nesteensiirtotelineeseen.

1. Avaa sivulla oleva kieleke ja levitä pakkaus auki

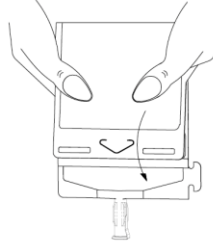
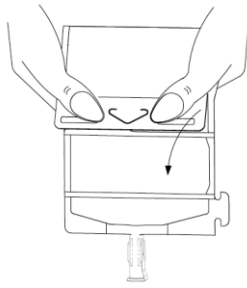


2. Poista kuiva-ainekammion repäisynauha

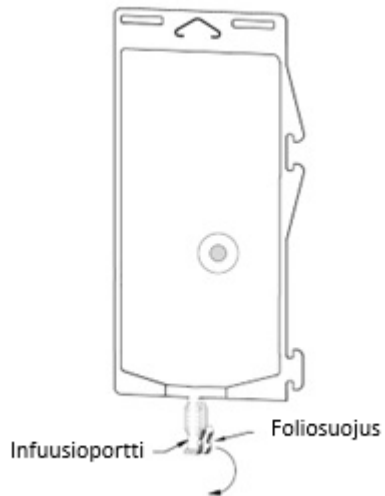


3. Avaa ensimmäinen sauma taivuttamalla pussia

6. Avaa toinen sauma puristamalla taivuttamalla pakkausta



7. Poista foliosuojus
infuusioportista



Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

B. Braun Melsungen AG
Carl-Braun-Straße 1
34212 Melsungen
Saksa

Postiosoite:
34209 Melsungen
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

500 mg: 41495
1 g: 41496

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 14.3.2024

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

12.2.2024

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Meropenem B. Braun 500 mg pulver och vätska till infusionsvätska, lösning
Meropenem B. Braun 1 g pulver och vätska till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Meropenem B. Braun 500 mg

Varje tvåkammarpåse innehåller meropenemtrihydrat motsvarande 500 mg vattenfritt meropenem. Efter beredning innehåller lösningen 10 mg meropenem per ml.

Meropenem B. Braun 1 g

Varje tvåkammarpåse innehåller meropenemtrihydrat motsvarande 1 g vattenfritt meropenem. Efter beredning innehåller lösningen 20 mg meropenem per ml.

Hjälpämne(n) med känd effekt:

Den totala mängden natrium per tvåkammarpåse är enligt följande:

Meropenem B. Braun styrka	Mängd natrium per tvåkammarpåse
500 mg	245 mg
1 g	290 mg

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver och vätska till infusionsvätska, lösning.

Före beredning innehåller tvåkammarpåsen ett vitt till ljusgult pulver och en klar och färglös lösning. Efter beredning är den klara och färglösa lösningen isoosmotisk och har ett pH mellan 7,3 och 8,3.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

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

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

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

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

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Tabellerna nedan ger generella doseringsrekommendationer.

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

En dos på upp till 2 g tre gånger dagligen till vuxna och ungdomar och en dos på upp till 40 mg/kg tre gånger dagligen till barn kan vara speciellt lämplig vid behandling av vissa typer av infektioner, t.ex. infektioner orsakade av mindre känsliga bakteriearter (t.ex. *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* eller *Acinetobacter* spp.) eller mycket svåra 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
Svår pneumoni inklusive sjukhusförvärd och ventilatorassocierad pneumoni	500 mg eller 1 g
Bronkopulmonära infektioner vid cystisk fibros	2 g
Komplicerade urinvägsinfektioner	500 mg eller 1 g
Komplicerade intraabdominella infektioner	500 mg eller 1 g
Intra-och postpartuminfektioner	500 mg eller 1 g
Komplicerade infektioner i hud och mjukdelar	500 mg eller 1 g
Akut bakteriell meningit	2 g
Behandling av febrila neutropena patienter	1 g

Nedsatt njurfunktion

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

Kreatininclearance (ml/min)	Dos (baserad på enhetsdoser mellan 500 mg eller 1 g eller 2 g, se tabell ovan)	Frekvens
26–50	en enhetsdos	var 12:e timme
10–25	halv enhetsdos	var 12:e timme
< 10	halv enhetsdos	var 24:e timme

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

Det finns inga etablerade dosrekommendationer till patienter som får peritonealdialys.

Nedsatt leverfunktion

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

Dosering hos äldre patienter

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

Pediatrisk population

Barn under 3 månaders ålder

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

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

Rekommenderad doseringsregim framgår av följande tabell:

Infektion	Dos som ska ges var 8:e timme
Svår 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

Intravenös infusion

Meropenem B. Braun ges vanligen som intravenös infusion under cirka 15 till 30 minuter (se avsnitt 6.2, 6.3 och 6.6). Alternativt kan doser av Meropenem B. Braun på upp till 20 mg/kg eller 1 g ges som intravenös bolusinjektion under cirka 5 minuter. Det finns begränsade säkerhetsdata tillgängliga för att stödja administrering av doser på 40 mg/kg till barn eller en dos på 2 g till vuxna som intravenös bolusinjektion. Förlängd infusion (dvs. 0,5–2 g meropenem infunderad under 3 timmar) kan användas för mindre känsliga bakterier för att uppnå ett högre mål för T > MIC (den tid som koncentrationerna av meropenem överskrider MIC).

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 antibakteriella medel 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 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 selektion av karbapenemresistenta bakterier.

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

Resistensen hos *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* och *Acinetobacter* spp. mot penemer varierar inom Europeiska unionen. Lokal prevalens av resistens mot penemer hos dessa bakterier bör beaktas av förskrivaren.

Överkänslighetsreaktioner

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

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

Om en svår allergisk reaktion inträffar ska läkemedlet sättas ut och lämpliga åtgärder vidtas.

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

Antibiotikarelaterad kolit

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

Kramper

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

Monitorering av leverfunktion

Leverfunktion bör monitoreras noggrant under behandling med meropenem på grund av risk för levertoxicitet (hepatisk dysfunktion med kolestas och cytolys) (se avsnitt 4.8).

Användning hos patienter med leversjukdom: för patienter med underliggande leversjukdom ska leverfunktionen monitoreras under behandlingen med meropenem. Ingen dosjustering är nödvändig (se avsnitt 4.2).

Serokonversion vid direkt antiglobulintest (Coombs test)

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

Samtidig behandling med valproinsyra/natriumvalproat/valpromid

Samtidig behandling med meropenem och valproinsyra/natriumvalproat/valpromid rekommenderas ej (se avsnitt 4.5). Andra antimikrobiella medel ska övervägas som alternativ till karbapenemantibiotika. Om behandling med karbapenem är nödvändig är läkemedelsövervakning av valproatkoncentrationen motiverad när en kombinationsbehandling med karbapenem-valproinsyra tillämpas, särskilt vid initiering eller avbrytande av karbapenemantibiotikumet.

Varningar gällande hjälpämnen

Meropenem B. Braun 500 mg:

Detta läkemedel innehåller 245 mg natrium per påse, motsvarande 12,3 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 g natrium för vuxna).

Meropenem B. Braun 1 g:

Detta läkemedel innehåller 290 mg natrium per påse, motsvarande 14,5 % 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. Samtidig behandling med probenecid och meropenem rekommenderas inte.

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

Orala antikoagulantia

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

Pediatrisk population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns begränsad mängd data från användningen av meropenem hos gravida kvinnor. Djurstudier visar inga 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 B. Braun ska inte användas under amning såvida inte den potentiella nyttan för modern rättfärdigar den potentiella risken för barnet.

Fertilitet

Det finns inga data gällande effekt av meropenem på fertilitet hos människa. Reproduktionsstudier på djur har inte visat på effekt på fertilitet.

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

Biverkningstabell

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

Organklass	Frekvens	Biverkning
Infektioner och infestationer	Mindre vanliga	kandidos 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, illamående, ökad buksmärta
	Mindre vanliga	antibiotikarelaterad kolit (se avsnitt 4.4)
Lever och gallvägar	Vanliga	stegring av transaminaser, alkaliska fosfataser i blodet, laktatdehydrogenas i blodet

	Mindre vanliga	ökat bilirubin i blodet
Hud och subkutan vävnad	Vanliga	hudutslag, klåda
	Mindre vanliga	urtikaria, toxisk epidermal nekrolys, Stevens-Johnsons syndrom, erythema multiforme (se avsnitt 4.4)
	Ingen känd frekvens	läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS), akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP) (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 B. Braun är godkänt för barn som är äldre än 3 månader. Det finns inga belegg för en förhöjd risk för några läkemedelsbiverkningar hos barn, baserat på de begränsade data som finns tillgängliga. Alla rapporter som erhållits har varit konsekventa med händelser som observerats hos den vuxna populationen.

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Relativ överdosering kan vara möjlig hos patienter med nedsatt njurfunktion om dosen inte justeras som beskrivet i avsnitt 4.2. Den begränsade erfarenheten som erhållits sedan godkännandet för försäljning visar att biverkningar som kan uppkomma till följd av överdosering överensstämmer med

biverkningsprofilen beskriven i avsnitt 4.8. Dessa biverkningar är i allmänhet av mild karaktär och upphör vid 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

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

Farmakokinetiskt/farmakodynamiskt förhållande

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

Resistensmekanism

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

Lokaliserade kluster av infektioner på grund av karbapenemresistenta organismer har rapporterats inom Europeiska unionen.

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

Brytpunkter

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

Kliniska MIC-brytpunkter för meropenem enligt EUCAST (2023-04, v 13.0)

Organism	Känsliga (S) (mg/l)	Resistenta (R) (mg/l)
<i>Enterobacterales</i> (andra infektioner än meningit)	≤ 2	> 8
<i>Enterobacterales</i> (meningit)	≤ 2	> 2
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (andra infektioner än meningit)	≤ 2	> 8
<i>Pseudomonas</i> förutom <i>P. aeruginosa</i> (andra infektioner än meningit)	≤ 2	> 8
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (meningit)	≤ 2	> 2

<i>Acinetobacter</i> spp. (andra infektioner än meningit)	≤ 2	> 8
<i>Acinetobacter</i> spp. (meningit)	≤ 2	> 2
<i>Streptococcus</i> spp. (grupperna A, B, C, G)	fotnot ¹	fotnot ¹
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (andra infektioner än meningit)	≤ 2	> 2
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (meningit)	≤ 0,25 mg/l	> 0,25 mg/l
<i>Staphylococcus</i> spp.	fotnot ²	fotnot ²
<i>Haemophilus influenzae</i> (andra infektioner än meningit)	≤ 2	> 2
<i>Haemophilus influenzae</i> (meningit)	≤ 0,25 mg/l	> 0,25 mg/l
<i>Moraxella catarrhalis</i> ³	≤ 2	> 2
<i>Neisseria meningitidis</i> (alla infektioner) ^{3,5}	≤ 0,25	> 0,25
<i>Bacteroides</i> spp.	≤ 1 mg/l ⁴	> 1 mg/l ⁴
<i>Prevotella</i> spp.	≤ 0,25 mg/l	> 0,25 mg/l
<i>Fusobacterium necrophorum</i>	≤ 0,03 mg/l	> 0,03 mg/l
<i>Clostridium perfringens</i>	≤ 0,125 mg/l	> 0,125 mg/l
<i>Cutibacterium acnes</i>	≤ 0,125 mg/l	> 0,125 mg/l
Ej-artrelaterade brytpunkter	≤ 2	> 8

¹ Känsligheten för karbapenemer hos streptokocker i grupperna A, B, C och G är härledd från bensylpenicillinkänsligheten.

² Stafylokockers känslighet för karbapenemer är härledd från cefoxitinkänsligheten.

³ Resistent isolat är sällsynta eller har ännu inte rapporterats. Identifierings- och antimikrobiella känslighetstestresultatet på ett sådant isolat måste bekräftas och isolatet skickas till ett referenslaboratorium.

⁴ Brytpunkten för meropenemzondiametern (S ≥ 28 mm, R < 28 mm) detekterar all *cfiA*-genmedierad karbapenemresistens i *Bacteroides fragilis*. Vissa isolat med en MIC på 1 mg/l kan innehålla *cfiA*-genen.

⁵ Brytpunkter för allvarliga *N. meningitidis* systemiska infektioner (meningit med eller utan septikemi) har endast bestämts för meropenem.

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*⁵

Staphylococcus aureus (meticillinkänsliga)⁵

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

Organismer med nedärvd resistens

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

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

Absorption

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 mg, 1 och 2 g infunderade under 30 minuter ger medelvärden på C_{max} på cirka 23, 49 respektive 115 mikrog/ml, motsvarande värden på AUC var 39,3 och 62,3 och 153 mikrog \times h/ml. Efter infusion under 5 minuter uppmättes C_{max} -värden på 52 och 112 mikrog/ml efter 500 mg respektive 1 g doser. Vid upprepade doser var 8 timme till försökspersoner med normal njurfunktion sker ingen ackumulering av meropenem.

En studie på 12 patienter där meropenem 1 g administrerades var 8 timme postoperativt efter intraabdominella infektioner visade C_{max} och halveringstid jämförbara med friska försökspersoner men en större distributionsvolym på 27 liter.

Distribution

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

Metabolism

Meropenem metaboliseras genom hydrolys av betalaktamringen 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. Den uppmätta renala clearance och effekten av probenecid visade att meropenem undergår både filtrering och tubulär sekretion.

Njurinsufficiens

Njurinsufficiens resulterar i högre plasma AUC och längre halveringstid för meropenem. Det uppmättes AUC-ökningar på 2,4 gånger hos patienter med måttlig insufficiens (CrCL 33–74 ml/min), 5 gånger vid svår insufficiens (CrCL 4–23 ml/min) och 10 gånger vid hemodialys (CrCL < 2 ml/min) jämfört med friska försökspersoner (CrCL > 80 ml/min). AUC för den mikrobiologiskt inaktiva ringöppna metaboliten var också betydligt förhöjd hos patienter med nedsatt njurfunktion. Dosjustering rekommenderas till patienter med måttligt till svårt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2). Meropenem elimineras med hemodialys med clearance genom hemodialys cirka 4 gånger högre än hos anuriska patienter.

Leverinsufficiens

En studie på patienter med alkoholcirros visade ingen effekt av leversjukdom på farmakokinetiken av meropenem efter 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 mg, 1 respektive 2 g doser. Jämförelse visade

konstant farmakokinetik mellan doser och halveringstid liknande dem som observerats hos vuxna hos alla utom de yngsta (< 6 månader $t_{1/2}$ 1,6 timmar). Genomsnittliga meropenem clearancevärden var 5,8 ml/min/kg (6–12 år), 6,2 ml/min/kg (2–5 år), 5,3 ml/min/kg (6–23 månader) och 4,3 ml/min/kg (2–5 månader). Cirka 60 % av dosen utsöndras i urinen under 12 timmar som meropenem, ytterligare 12 % utsöndras som metabolit. Koncentrationer av meropenem i CSF hos barn med hjärnhinneinflammation är ungefär 20 % av motsvarande plasmanivåer även om det finns betydande inter-individuell variabilitet.

Farmakokinetiken för meropenem hos nyfödda som kräver antiinfektös behandling visade större clearance hos nyfödda med högre kronologisk ålder eller gestationsålder med en total genomsnittlig halveringstid på 2,9 timmar. Monte Carlo-simulering baserad på en farmakokinetisk populationsmodell visade att med en dosering på 20 mg/kg var 8 timme uppnådde 60 % $T > MIC$ för *P. aeruginosa* hos 95 % 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 2 g/kg och däröver efter en singeldosadministrering och hos apor vid 500 mg/kg i en 7-dagars studie.

Meropenem tolereras generellt väl av centrala nervsystemet. Effekter sågs i akuttoxicitetsstudier hos gnagare vid doser överstigande 1 g/kg.

Den intravenösa LD_{50} -dosen för meropenem hos gnagare är mer än 2 g/kg.

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

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

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

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Vätska

Natriumklorid

Vatten för injektionsvätskor

Pulver

Vattenfritt natriumkarbonat

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

Hållbarhet före beredning

2 år

Hållbarhet efter beredning

Färdigberedd produkt är avsedd endast för engångsanvändning.

Kemisk och fysikalisk stabilitet under användning har visats i 3 timmar vid 25 °C eller 24 timmar vid 2–8 °C. Ur mikrobiologisk synvinkel bör produkten användas omedelbart, såvida inte metoden för öppnande och beredning utesluter risken för mikrobiell kontamination. Om produkten inte används omedelbart är förvaringstider och förhållanden före användning användarens ansvar.

Hållbarhet efter första öppnande

Öppnad tvåkammarpåse ska användas omedelbart.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.

Färdigberedd lösning får inte frysas.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Meropenem B. Braun tillhandahålls i färglösa tvåkammarpåsar av flerskiktspplast bestående av PET/Alu/polypropylen-etylen-sampolymer och termoplastiskt gummi (utan latex, PVC eller DEHP) och en infusionsport. Den ena sidan är ogenomskinlig, den andra sidan är genomskinlig.

Meropenem B. Braun 500 mg:

En tvåkammarpåse innehåller 570 mg pulver och 50 ml steril natriumkloridlösning.

Meropenem B. Braun 1 g:

En tvåkammarpåse innehåller 1140 mg pulver och 50 ml steril natriumkloridlösning.

Tvåkammarpåsarerna är förpackade i kartonger med 24 enheter.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Täck inte över någon del av folieremsan med patientetikett.

Använd inte i seriekoppling.

Kassera enheten om folieremsan på påsen är skadad.

Riv av folieremsan först när produkten är klar för användning.

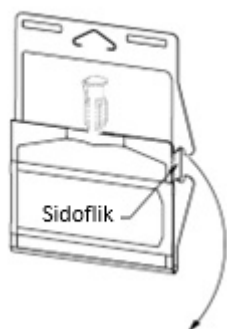
Inspektera läkemedlet visuellt före beredning. Lösningen ska endast användas om den är klar, färglös och praktiskt taget fri från partiklar.

Instruktioner för beredning av Meropenem B. Braun tvåkammarpåse

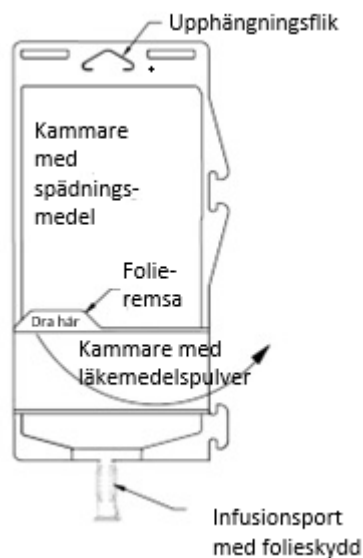
1. Lås upp sidofliken och vik ut påsen.
2. Riv av folieremsan för kammaren med läkemedelspulvret.
3. Vik påsen alldeles under fogen för spädningvätskan och tryck tills förseglingen mellan spädningvätskan och pulvret öppnas.
4. Skaka blandningen av spädningvätskan och pulver tills läkemedelspulvret är helt upplöst.
5. Kontrollera visuellt den färdigberedda lösningen med avseende på partiklar. Använd inte lösningen om den inte är klar, färglös och praktiskt taget fri från partiklar.
6. Tryck på den vikta påsen alldeles under fogen för lösningen för att öppna den andra förseglingen och släppa in vätska i porten.

7. Avlägsna folieskyddet från infusionsporten och fäst sterilt administreringsset. Häng påsen på droppställningen.

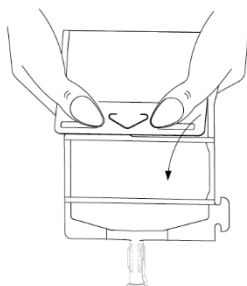
1. Lås upp sidofliken och vik ut påsen.



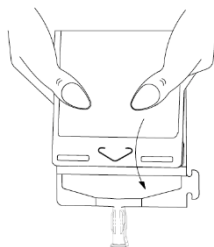
2. Riv av folieremsan för kammaren med pulver.



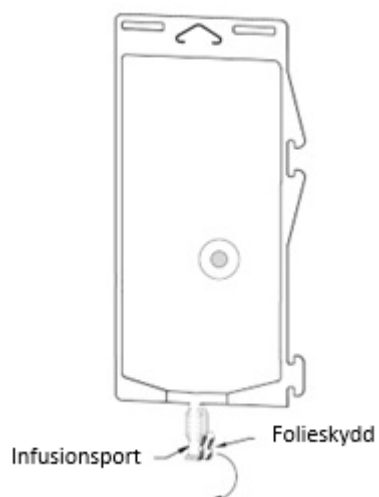
3. Vik påsen för att öppna den första förseglingen.



6. Tryck på den vikta påsen för att öppna den andra förseglingen.



7. Avlägsna folieskyddet från infusionsporten.



Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

B. Braun Melsungen AG
Carl-Braun-Straße 1
34212 Melsungen
Tyskland

Postadress:
34209 Melsungen
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

500 mg: 41495

1 g: 41496

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 14.3.2024

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

12.2.2024