

# VALMISTEYHTEENVETO

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Meropenem STADA 500 mg injektio- tai infuusiokuiva-aine, liuosta varten  
Meropenem STADA 1 g injektio- tai infuusiokuiva-aine, liuosta varten

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

### Meropenem Stada 500 mg:

Yksi injektiopullo sisältää meropeneemitrihydraattia, joka vastaa 500 mg vedetöntä meropeneemia.

### Meropenem Stada 1 g:

Yksi injektiopullo sisältää meropeneemitrihydraattia, joka vastaa 1 g vedetöntä meropeneemia.

### Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi 500 mg:n injektiopullo sisältää 104 mg natriumkarbonaattia, mikä vastaa noin 45 mg natriumia.

Yksi 1 g:n injektiopullo sisältää 208 mg natriumkarbonaattia, mikä vastaa noin 90 mg natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

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

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

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

- Keuhkokuume, mukaan lukien sairaalan ulkopuolelta ja sairaalassa saatu keuhkokuume
- Kystiseen fibroosiin liittyvät keuhkoputken- ja keuhkotulehdukset
- Komplisoituneet virtsatieinfektiot
- Komplisoituneet intra-abdominaaliset infektiot
- Synnytyksen aikaiset ja jälkeiset infektiot
- Komplisoituneet ihon ja pehmytkudoksen infektiot
- Akuutti bakteerimeningiitti

Meropenem Stada -valmistetta 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

Tavanomaiset annossuosituksukset on esitetty alla olevissa taulukoissa.

Käytettävän meropeneemiannoksen ja -hoidon keston määrittelyssä on otettava huomioon hoidettava infektioyyppe, infektion vaikeusaste ja potilaan kliininen vaste.

Joidenkin infektioyyppeiden hoidossa, kuten *Pseudomonas Aeruginosa* tai *Acinetobacter spp:n* aiheuttamat sairaalasyntyiset infektiot, 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 alla).

#### *Aikuiset ja nuoret*

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

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

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

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

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

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

Meropeneemi eliminoituu hemodialyysissä ja hemofiltraatiossa. Tarvittava meropeneemi-annos 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).

#### *Ääkkäät potilaat*

Annosta ei tarvitse muuttaa annettaessa valmistetta ääkkäille potilaille, joiden munuaistoiminta on

normaali tai kreatiniinipuhdistuma on yli 50 ml/min.

### *Pediatriset potilaat*

Alle 3 kuukauden ikäiset lapset

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

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

Suosittelun annos on esitetty alla olevassa taulukossa:

Infektio	Annos 8 tunnin välein
Keuhkokuume, mukaan lukien sairaalan ulkopuolelta ja sairaalasta saatu keuhkokuume	10 tai 20 mg/kg
Kystiseen fibroosiin liittyvät keuhkoputken- ja keuhkotulehdukset	40 mg/kg
Komplisoituneet virtsatieinfektiot	10 tai 20 mg/kg
Komplisoituneet intra-abdominaaliset infektiot	10 tai 20 mg/kg
Komplisoituneet ihon ja pehmytkudoksen infektiot	10 tai 20 mg/kg
Akuutti bakeerimeningiitti	40 mg/kg
Kuumeisten neutropeenisten potilaiden hoito	20 mg/kg

Yli 50 kg painavat lapset

Aikuisten annosta tulee käyttää.

Valmisteen käytöstä munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla lapsilla ei ole kokemusta.

### Antotapa

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

### **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 vaikeusasteen, muiden sopivien antibakteeristen aineiden resistenssitilanteeseen ja riskiin sille, että kyseessä olisikin karbapeneemiresistentti bakteeri.

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

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

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

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.

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

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).

Meropeneemihoido saattaa aiheuttaa positiivisen tuloksen suorassa tai epäsuorassa Coombsin kokeessa.

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

Meropenem Stada sisältää natriumia.

Meropenem Stada 500 mg: Tämä lääkevalmiste sisältää noin 45 mg natriumia per 500 mg injektiopullo, joka vastaa 2,3 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

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

#### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

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

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

Seerumin 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 ja karbapeneemien samanaikaista käyttöä ei pidetä hallittavissa olevana ja sitä tulee välttää (ks. kohta 4.4).

##### *Oraaliset antikoagulantit*

Samanaikainen antibioottien ja varfariinin käyttö saattaa lisätä varfariinin antikoagulanttista vaikutusta. Useita raportteja on saatu oraalisten antikoagulanttien, myös varfariinin, lisääntyneestä antikoagulanttisesta vaikutuksesta potilailla, jotka ovat saaneet samanaikaisesti antibiootteja. Riski saattaa vaihdella sairauden taustalla olevasta 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.

#### 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

##### Raskaus

Meropeneemin käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole olemassa tietoja tai ne ovat rajallisia. Eläinkokeissa ei ole osoitettu suoria tai epäsuoria haitallisia vaikutuksia lisääntymiseen (ks. kohta 5.3). Lähinnä turvatoimena on parempi välttää meropeneemin käyttöä raskauden aikana.

##### Imetys

Meropeneemin on ilmoitettu erittyvän vähäisessä määrin äidinmaitoon. Eläimillä meropeneemi erittyy vähäisessä määrin maitoon. Imettävien naisten ei pidä käyttää meropeneemia ellei hoidosta äidille mahdollisesti koituva hyöty ole suurempi kuin lapselle mahdollisesti aiheutuva riski.

#### 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty.

#### 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 %).

##### Haittavaikutustaulukko

Taulukkoon listattuja haittavaikutuksia, joiden esiintymistiheydeksi on merkitty ”tuntematon”, ei tullut esiin niillä 2 367 potilaalla, jotka osallistuivat myyntilupaa edeltäneisiin intravenoosiin ja intramuskulaarisiin meropeneemitutkimuksiin. Ko. haittavaikutuksia on raportoitu vasta markkinoille tulon jälkeen.

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

**Taulukko 1**

Elinjärjestelmä	Esiintymistiheys	Tapahtuma
Infektiot	Melko harvinainen	suun ja emättimen kandidoosi
Veri ja imukudos	Yleinen	trombosytomia
	Melko harvinainen	eosinofilia, trombosytopenia, leukopenia, neutropenia
	Tuntematon	agranulosytoosi, hemolyyttinen anemia
Immuunijärjestelmä	Tuntematon	angioedeema, anafylaksia (ks. kohdat 4.3 ja 4.4)
Hermosto	Yleinen	päänsärky
	Melko harvinainen	parestesia
	Harvinainen	kouristukset (ks. kohta 4.4)

Ruoansulatuselimistö	Yleinen	ripuli, oksentelu, pahoinvointi, vatsakipu
	Tuntematon	antibiootteihin liittyvä koliitti (ks. kohta 4.4)
Maksa ja sappi	Yleinen	seerumin transaminaasiarvojen, alkalisen fosfaatin ja laktaattidehydrogenaasin kohoaminen
	Melko harvinainen	kohonnut veren bilirubiini
Iho ja ihonalainen kudokset	Yleinen	ihottuma, kutina
	Melko harvinainen	nokkosihottuma
	Tuntematon	toksinen epidermaalinen nekrolyysi, Stevens-Johnsonin oireyhtymä, erythema multiforme, lääkkeeseen liittyvä yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS).
Munuaiset ja virtsatie	Melko harvinainen	veren kreatiniinitason kohoaminen, veren ureatason kohoaminen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Yleinen	tulehdus, kipu
	Melko harvinainen	tromboflebiitti
	Tuntematon	antopaikassa esiintyvä kipu

#### 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](http://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 hemodialyysissä.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

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

#### Vaikutusmekanismi

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

### Farmakokineettinen/farmakodynaaminen (PK/PD) suhde

Kuten muillakin beetalaktaamiantibiooteilla ajan, jonka kuluessa meropeneemin pitoisuudet ylittävät pienimmän bakteerien kasvua estävän pitoisuuden ( $T > MIC$ ), on osoitettu korreloivan parhaiten tehoon. Prekliinisissä malleissa meropeneemi oli aktiivinen, kun plasman pitoisuudet ylittivät infektoivien patogeeneiden MIC-arvot noin 40 % 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) efflux-pumppumekanismikomponenttien lisääntyneestä ilmentymisestä ja (4) karbapeneemijä hydrolysoivien beetalaktamaasien tuotannosta.

Karbapeneemiresistenteistä bakteereista johtuneita lokalisoituneita infektioryppäitä on raportoitu Euroopan Unionin alueella.

Meropeneemien ja kinolonien, aminoglykosidin, 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 (2009-06-05, v 3.1)		
Organismi	Herkkä (S) (mg/l)	Resistentti (R) (mg/l)
<i>Enterobacteriaceae</i>	$\leq 2$	$> 8$
<i>Pseudomonas</i>	$\leq 2$	$> 8$
<i>Acinetobacter</i>	$\leq 2$	$> 8$
<i>Streptococcus</i> -ryhmät A, B, C, G	$\leq 2$	$> 2$
<i>Streptococcus pneumoniae</i> <sup>1</sup>	$\leq 2$	$> 2$
Muut streptokokit	2	2
<i>Enterococcus</i>	--	--
<i>Staphylococcus</i> <sup>2</sup>	ks. alla kohta 3	ks. alla kohta 3
<i>Haemophilus influenzae</i> <sup>1</sup> ja <i>Moraxella catarrhalis</i>	$\leq 2$	$> 2$
<i>Neisseria meningitidis</i> <sup>2,4</sup>	$\leq 0.25$	$> 0.25$
Grampositiiviset anaerobit	$\leq 2$	$> 8$
Gramnegatiiviset anaerobit	$\leq 2$	$> 8$
Lajeihin liittymättömät raja-arvot <sup>5</sup>	$\leq 2$	$> 8$

<sup>1</sup> Meningiitissä meropeneemin raja-arvot *Streptococcus pneumoniaelle* ja *Haemophilus influenzaelle* ovat 0,25/l mg/l

<sup>2</sup> Kannat, joiden MIC-arvot ylittävät S/I-raja-arvot, ovat harvinaisia tai niitä ei ole vielä raportoitu. Minkä tahansa sellaisen isolaatin tunnistaminen ja antimikrobinen herkkyystesti tulee toistaa, ja jos tulos vahvistetaan, isolaatti tulee lähettää referenssilaboratorioon. Kannat tulisi raportoida resistentteiksi siihen saakka, kunnes saatavilla on näyttöä kliinisestä vasteesta varmistetuille isolaateille, joiden MIC ylittää tämänhetkisen resistenssiraja-arvon (kursiivilla).

<sup>3</sup> Stafylokokkien herkkyys meropeneemille voidaan päätellä metisilliiniherkyydestä.

<sup>4</sup> Meropeneemin raja-arvot *Neisseria meningitidis*lle koskevat ainoastaan meningiittiä.

<sup>5</sup> Lajeihin liittymättömät raja-arvot on määritelty ensisijaisesti PK/PD-tiedoista ja ne ovat tiettyjen lajien MIC-jakaumista riippumattomia. Niitä käytetään lajeilla, joita ei ole mainittu taulukossa eikä alaviitteissä.

-- = Herkkyystestiä ei suositella, koska lajit ovat epäotollinen kohde ko. lääkähoidolle.

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*<sup>s</sup>

*Staphylococcus aureus* (metisilliinille herkät)<sup>f</sup>

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

*Streptococcus agalactiae* (ryhmä B)

*Streptococcus milleri* -ryhmä (*S. anginosus*, *S. constellatus*, *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 voi olla ongelma

##### Grampositiiviset aerobit

*Enterococcus faecium*<sup>s†</sup>

##### Gramnegatiiviset aerobit

*Acinetobacter*-lajit



*Burkholderia cepacia*  
*Pseudomonas aeruginosa*

#### Syynnäisesti resistentit organismit

##### Gramnegatiiviset aerobit

*Stenotrophomonas maltophilia*

*Legionella*-lajit

##### Muut mikro-organismit

*Chlamydophila pneumoniae*

*Chlamydophila psittaci*

*Coxiella burnetii*

*Mycoplasma pneumoniae*

<sup>§</sup> Lajit, joilla on osoitettu luontainen keskitason herkkyys.

<sup>‡</sup> Kaikki metisilliinille resistentit stafylokokit ovat resistenttejä meropenemille.

<sup>†</sup> Resistenssiaste  $\geq 50$  % yhdessä tai useammassa EU-maassa.

## 5.2 Farmakokinetiikka

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

Kun 12 potilaan tutkimuksessa annosteltiin postoperatiivisesti 1 g meropenemiä 8 tunnin välein intraabdominaalisiin infektioihin, osoitettiin terveiden henkilöiden arvoihin verrattavissa olevat  $C_{max}$ -arvo ja puoliintumisaika, mutta jakautumistilavuus oli suurempi (27 l).

#### Jakautuminen

Meropenemin 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. Meropenemin 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

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

#### Eliminaatio

Meropenemi 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 meropenemi läpikäy sekä suodattumisen että tubulaarisen erittymisen.

#### Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoiminta aiheuttaa suuremman plasman AUC-arvon ja pitemmän puoliintumisajan meropenemille. 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 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 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 vajaatoiminta 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.

#### Lapset

Infektiota sairastavilla vauvoilla ja lapsilla tehdyssä farmakokinetiikkatutkimuksessa 10, 20 ja 40 mg/kg annoksilla osoitettiin  $C_{max}$ -arvo, joka oli suurin pirtein sama kuin aikuisilla 500 mg, 1 g ja 2 g annosten jälkeen. Vertailu osoitti farmakokinetiikan yhdenmukaisuuden annosten ja puoliintumisaikan 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 meningiittia sairastavien lasten aivo-selkäydinnesteessä ovat noin 20 % sen hetkistä plasmapitoisuuksista, vaikkakin yksilöiden väliset erot ovat merkitseviä.

Meropeneemin farmakokinetiikan perusteella infektiohoitoa tarvitseville vastasyntyneille puhdistuma on 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 prosentin T > MIC-arvo 95 prosentilla enneaikaisista ja 91 prosentilla täysiaikaisista vastasyntyneistä.

#### Iäkkäät potilaat

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

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Eläinkokeet viittaavat siihen, että munuaiset sietävät meropeneemia hyvin. Histologisia viitteitä munuaistubulusvaurioista havaittiin hiirillä ja koirilla kerta-annoksen jälkeen vain annoksilla 2 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 LD<sub>50</sub> 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.

Apinoilla tehty esitutkimus vahvisti näyttöä siitä, että keskenmenojen määrä kasvoi annoksen ollessa 500 mg/kg.

Nuorten eläinten ei todettu olevan täysikasvuisia eläimiä herkempiä meropeneemille. Laskimonsisäinen lääkemuofo oli eläinkokeissa hyvin siedetty.

Meropeneemin ainoan metaboliitin toksisuus osoittautui eläinkokeissa yhtä vähäiseksi kuin meropeneemin.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Natriumkarbonaatti.

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

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

### **6.3 Kesto aika**

Avaamaton pakkaus:  
4 vuotta

Käyttökuntoon saatettu liuos:

Käyttökuntoon saatettu liuos laskimonsisäisiä injektiota tai infuusiota varten on käytettävä välittömästi. Aikaväli liuksen valmistamisen aloittamisesta laskimonsisäisen injektion tai infuusion annostelun lopettamiseen ei saa ylittää yhtä tuntia.

### **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.  
Käyttökuntoon saatettu liuos ei saa jäätyä.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot**

Meropenem Stada 500 mg  
674 mg jauhetta 20 ml:n värittömässä lasisessa tyyppin I injektio pullossa, jossa butyylikumitulppa (tyyppi I) ja alumiinisuljin.

Meropenem Stada 1 g  
1,348 g jauhetta 30 ml:n värittömässä lasisessa tyyppin I injektio pullossa, jossa butyylikumitulppa (tyyppi I) ja alumiinisuljin.

Lääkevalmiste on saatavilla 1 tai 10 injektiopullon pakkauksissa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

### Injektio

Bolusinjektiona laskimoon annettava meropeneemi saatetaan käyttövalmiiksi liuottamalla se injektioihin käytettävään steriiliin veteen (50 mg/ml).

### Infuusio

Infusiona laskimoon annettava meropeneemi saatetaan käyttövalmiiksi liuottamalla se injektioihin käytettävään steriiliin veteen tai 0,9 % natriumkloridi- tai 5 % glukoosi-infuusionesteeseen (pitoisuus 1-20 mg/ml).

Käyttökuntoon valmistetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

Injektiopullo on tarkoitettu vain kertakäyttöön.

Valmisteen käyttökuntoon valmistamisessa ja annostelussa on noudatettava tavanomaisia aseptisiä työtapoja.

Ravista liuosta kunnes kuiva-aine on kokonaan liennut.

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

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2-18  
61118 Bad Vilbel  
Saksa

## **8. MYYNTILUVAN NUMEROT**

500 mg: 29782

1 g: 29783

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 27.6.2013

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 31.07.2016

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

01.07.2021

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Meropenem STADA 500 mg pulver till injektionsvätska eller infusionsvätska, lösning  
Meropenem STADA 1 g pulver till injektionsvätska eller infusionsvätska, lösning

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

#### Meropenem Stada 500 mg

Varje injektionsflaska innehåller meropenemtrihydrat motsvarande 500 mg vattenfritt meropenem.

#### Meropenem Stada 1 g

Varje injektionsflaska innehåller meropenemtrihydrat motsvarande 1g vattenfritt meropenem.

#### Hjälpämne med känd effekt

Varje 500 mg injektionsflaska innehåller 104 mg natriumkarbonat som motsvarar cirka 45 mg natrium.

Varje 1 g injektionsflaska innehåller 208 mg natriumkarbonat som motsvarar cirka 90 mg natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver till injektionsvätska eller infusionsvätska, lösning.  
Vitt till ljusgult pulver.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

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

- pneumoni, inklusive samhällsförvärd pneumoni och nosokomial 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.

Meropenem Stada 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 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. nosokomiala infektioner orsakade av *Pseudomonas aeruginosa* eller *Acinetobacter spp.*

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

### Vuxna och ungdomar

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

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

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

### Nedsatt njurfunktion

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

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).

### Äldre

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

### Pediatrik population

#### *Barn under 3 månaders ålder*

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

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

Rekommenderad doseringsregim framgår av följande tabell:

Infektion	Dos som skall ges var 8:e timme
Pneumoni inklusive samhällsförvärd pneumoni och nosokomial 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 ges vanligen som intravenös infusion under cirka 15 till 30 minuter (se avsnitt 6.2, 6.3 och 6.6). Alternativt kan doser på upp till 20 mg/kg ges som intravenös bolusinjektion under cirka 5 minuter. Det finns begränsad information beträffande tolerabilitet för att stödja administrering av doser på 40 mg/kg till barn som intravenös bolusinjektion.

### 4.3 Kontraindikationer

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

Överkänslighet mot andra substanser av karbapenemtyp.

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

### 4.4 Varningar och försiktighet

Valet av meropenem för behandling av enskild patient ska övervägas med hänsyn till lämplighet att använda en karbapenemsubstans baserat på faktorer som infektionens svårighetsgrad, prevalens av

resistens mot andra lämpliga antibiotika och risk för karbapenemresistenta bakterier.

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.

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

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

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).

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

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

Meropenem Stada innehåller natrium.

Meropenem Stada 500 mg: Detta läkemedel innehåller cirka 45 mg natrium per 500 mg injektionsflaska, motsvarande 2,3 % av WHO:s högsta rekommenderade dagliga intag (2 g natrium för vuxna).

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

#### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Inga specifika interaktionsstudier med andra läkemedel än 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.

Sänkning 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 inte hanterbar och skall 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.

### **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 hos människa. Meropenem är spårbart i mycket låga koncentrationer i bröstmjolk hos djur. Meropenem ska inte användas under amning såvida inte den potentiella nyttan för modern rättfärdigar den potentiella risken för barnet.

### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Inga studier avseende förmågan att framföra fordon och använda maskiner har utförts.

### **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 avvikelser var trombocytos (1,6 %) och ökade leverenzymmer (1,5–4,3 %).

#### Biverkningstabell

Biverkningar listade i tabellen med frekvens ”ingen känd” observerades inte hos de 2367 patienter som var inkluderade i de kliniska studierna med intravenöst och intramuskulärt meropenem som gjordes före godkännandet för försäljning men har rapporterats efter godkännandet för försäljning.

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**

<b>Organklasser</b>	<b>Frekvens</b>	<b>Biverkning</b>
Infektioner och infestationer	Mindre vanliga	svampöverväxt i munhåla och underliv
Blodet och lymfsystemet	Vanliga	trombocytomi
	Mindre vanliga	eosinofili, trombocytopeni, leukopeni, neutropeni
	Ingen känd	agranulocytos, hemolytisk

		anemi
Immunsystemet	Ingen känd	angioödem, anafylaxi (se avsnitt 4.3 och 4.4)
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	huvudvärk
	Mindre vanliga	parestesier
	Sällsynta	kramper (se avsnitt 4.4)
Magtarmkanalen	Vanliga	diarré, kräkningar, illamående, buksmärta
	Ingen känd	antibiotika-relaterad kolit (se avsnitt 4.4)
Lever och gallvägar	Vanliga	stegring av serumtransaminaser, alkaliska fosfataser i blodet, laktatdehydrogenas
	Mindre vanliga	ökat bilirubin i blodet
Hud och subkutan vävnad	Vanliga	hudutslag, klåda
	Mindre vanliga	urtikaria
	Ingen känd	toxisk epidermal nekrolys, Stevens Johnsons syndrom, erytema multiforme, läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS)
Njurar och urinvägar	Mindre vanliga	förhöjt serumkreatinin, förhöjt serumurea
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanliga	inflammation, smärta
	Mindre vanliga	tromboflebit
	Ingen känd	smärta vid injektionsstället

#### 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 (se detaljer nedan):

webbplats: [www.fimea.fi](http://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 av Meropenem som erhållits sedan godkännandet för försäljning visar att biverkningar som kan uppkomma till följd av överdosering, överensstämmer med biverkningsprofilen beskriven i avsnitt 4.8. Dessa biverkningar är i allmänhet av mild karaktär och upphör vid utsättning eller dosreduktion. Symptomatisk behandling skall övervägas.

Hos patienter med normal njurfunktion elimineras meropenem snabbt via njurarna.

Meropenem och dess metabolit kan elimineras med hemodialys.

### **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

## 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

### Verkningsmekanism

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

### Farmakokinetiskt / Farmakodynamiskt (PK/PD) samband

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

### Resistensmekanismer

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

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

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

### Brytpunkter

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

Kliniska MIC brytpunkter för meropenem enligt EUCAST (2009-06-05, v 3.1).		
Organism	Känsliga (S) (mg/l)	Resistenta (R) (mg/l)
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤2	>8
<i>Pseudomonas</i>	≤2	>8
<i>Acinetobacter</i>	≤2	>8
<i>Streptococcus</i> grupperna A, B, C, G	≤2	>2
<i>Streptococcus pneumoniae</i> <sup>1</sup>	≤2	>2
Andra streptokocker	2	2
<i>Enterococcus</i>	--	--
<i>Staphylococcus</i> <sup>2</sup>	fotnot 3	fotnot 3
<i>Haemophilus influenzae</i> <sup>1</sup> och <i>Moraxella catarrhalis</i>	≤2	>2
<i>Neisseria meningitidis</i> <sup>2,4</sup>	≤0,25	>0,25
Grampositiva anaerober	≤2	>8
Gramnegativa anaerober	≤2	>8

Ej artrelaterade brytpunkter <sup>5</sup>	≤2	>8
---	----	----

<sup>1</sup> Meropenems brytpunkter för *Streptococcus pneumoniae* och *Haemophilus influenzae* vid meningit är 0,25/1 mg/l.

<sup>2</sup> Stammar med MIC-värden över S/I brytpunkten är sällsynta eller ännu inte rapporterade. Identifiering och känslighetsbestämning av sådana isolat måste repeteras och om resultatet bekräftas skickas till ett referenslaboratorium. Tills evidens finns angående kliniskt svar för bekräftat isolat med MIC över nuvarande resistensbrytpunkter (i kursivt) ska de rapporteras som resistent.

<sup>3</sup> Stafylokockers känslighet för meropenem är uppskattade med hänsyn till meticillinkänslighet.

<sup>4</sup> Meropenems brytpunkter för *Neisseria meningitidis* avser bara meningit.

<sup>5</sup> Ej artrelaterade brytpunkter har fastställts huvudsakligen genom PK/PD data och är oberoende av MIC-fördelningen för specifika arter. De skall endast användas för arter som ej nämns i tabellen eller fotnoter.

-- = Känslighetsbestämning inte rekommenderad eftersom arterna svarar dåligt på behandling med läkemedlet.

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 tabellariska listning av patogener är sammanställd utifrån klinisk erfarenhet och terapeutiska riktlinjer.

### Vanligtvis känsliga arter

#### Grampositiva aerober

*Enterococcus faecalis*<sup>s</sup>

*Staphylococcus aureus* (meticillin-känsliga)<sup>t</sup>

*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*<sup>§†</sup>

##### 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*

<sup>§</sup> Arter som visar naturlig intermediär känslighet

<sup>£</sup> Alla meticillinresistenta stafylokocker är resistenta mot meropenem

<sup>†</sup> ≥50 % resistens i ett eller flera EU-länder

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Den genomsnittliga plasmahalveringstiden hos friska försökspersoner är cirka 1 timme; genomsnittlig distributionsvolym är cirka 0,25 l/kg (11-27 liter) och genomsnittlig clearance är 287 ml/min vid 250 mg som sjunker till 205 ml/min vid 2 000 mg. Doser på 500, 1000 och 2000 mg doser infunderade under 30 minuter ger medelvärden på  $C_{max}$  på cirka 23, 49 respektive 115 µg/ml, motsvarande värden på AUC var 39,3 och 62,3 och 153 µg.h/ml. Efter infusion under 5 minuter uppmättes  $C_{max}$ -värden på 52 och 112 µg/ml efter 500 mg respektive 1000 mg doser. Vid upprepade doser var 8 timme till försökspersoner med normal njurfunktion sker ingen ackumulering av meropenem.

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

### Distribution

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

### Metabolism

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

### Elimination

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

### Njurinsufficiens

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

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

### Leverinsufficiens

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

### Pediatrik population

Farmakokinetiken hos spädbarn och barn med infektion vid doser på 10, 20 och 40 mg/kg visade  $C_{max}$ -värden som närmade sig dem hos vuxna efter 500, 1000 respektive 2000 mg doser. Jämförelse visade konsistent farmakokinetik mellan doser och halveringstid liknande dem som observerats hos vuxna hos alla utom de yngsta (<6 månader  $t_{1/2}$  1,6 timmar). 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 av meropenem hos nyfödda som kräver anti-infektiös behandling visade större clearance hos nyfödda med högre kronologisk ålder eller gestationsålder med en total genomsnittlig halveringstid på 2,9 timmar. Monte Carlo-simulering baserad på en farmakokinetisk

populationsmodell visade att med en dosering på 20 mg/kg var 8 timme uppnådde 60 % T>MIC för *P.aeruginosa* hos 95 % 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 ålders-associerad minskning i kreatininclearance och en mindre minskning av icke-renalt clearance. Ingen dosjustering krävs hos äldre patienter, utom i fall av måttligt till svårt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2).

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Djurstudier tyder på att meropenem tolereras väl av njurarna. Histologiska fynd på renal tubulär skada sågs hos möss och hundar först vid doser på 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 akutotoxicitetsstudier hos gnagare vid doser överstigande 1 000 mg/kg.

Den intravenösa LD<sub>50</sub> dosen för meropenem hos gnagare är mer än 2 000 mg/kg.

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

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

Det fanns ökade tecken på aborter vid 500 mg/kg i en preliminär studie på apor.

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

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

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Natriumkarbonat

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom dem som nämns under avsnitt 6.6.

### **6.3 Hållbarhet**

Oöppnat förpackning:

4 år.

Efter beredning av lösning:

Lösningarna för intravenös injektion eller infusion bör användas omedelbart. Tidsintervallet mellan början av beredning och slutet av intravenös injektion eller infusion bör inte överstiga en timme.

#### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.  
Beredd lösning får ej frysas.

#### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Meropenem Stada 500 mg:  
674 mg pulver i en 20 ml Typ 1 ofärgat glas med propp av butylgummi (typ I) och förseglad med aluminiumkapsyl

Meropenem Stada 1 g:  
1 348 mg pulver i en 30 ml Typ 1 färglöst glas med butylgummi (typ I) propp och förseglade med aluminiumkapsyler.

Produkten tillhandahålls i kartonger innehållande 1 eller 10 injektionsflaskor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

#### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

##### Injektion

Meropenem som skall användas för intravenös bolusinjektion ska beredas med sterilt vatten för injektionsvätskor (50 mg/ml).

##### Infusion

För intravenös infusion av meropenem kan injektionsflaskor spädas med sterilt vatten för injektion eller 0,9 % natriumklorid eller 5 % glukos infusionsvätska, lösning. Den färdigberedda lösningen kan ytterligare spädas med 0,9 % natriumklorid eller 5 % glukos infusionsvätska (koncentration varierande från 1 till 20 mg/ml).

För förvaringsanvisningar för färdigberedd produkt, se avsnitt 6.3.

Varje injektionsflaska är avsedd endast för engångsanvändning.

Aseptiska standardtekniker ska användas för beredning och administrering av lösningen.

Skakas väl tills det är fullständig upplöst.

Lösningarna skall inspekteras visuellt för partiklar före administrering. Endast en klar blekgul lösning, fri från synliga partiklar ska användas.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

### **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

STADA Arzneimittel AG  
Stadastraße 2-18  
61118 Bad Vilbel  
Tyskland

### **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**



500 mg: 29782

1 g: 29783

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 27.06.2013

Datum för den senaste förnyelsen: 31.07.2016

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

01.07.2021