

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

Meropenem SUN 1 g injektio-/infuusiokuiva-aine liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Meropenem SUN 500 mg

Yksi injektio-pullo sisältää meropeneemitrihydraattia vastaten 500 mg vedetöntä meropeneemia.

Meropenem SUN 1 g

Yksi injektio-pullo sisältää meropeneemitrihydraattia vastaten 1 g vedetöntä meropeneemia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan

Yksi 500 mg:n injektio-pullo sisältää 104 mg natriumkarbonaattia, joka vastaa noin 2 mEkv natriumia (noin 45 mg).

Yksi 1 g:n injektio-pullo sisältää 208 mg natriumkarbonaattia, joka vastaa noin 4 mEkv natriumia (noin 90 mg).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektio-/infuusiokuiva-aine, liuosta varten.

Valkoinen tai vaaleankeltainen kiteinen jauhe.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

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

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

Meropenem SUN -valmistetta voidaan käyttää hoidettaessa kuumeisia neutropeenisiä potilaita, joiden kuumeen epäillään johtuvan bakteeri-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 infektiotyyppi, infektion vaikeusaste ja potilaan kliininen vaste.

Joidenkin infektiotyyppien 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 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 antamisesta 2 g:n yksikköannoksella on saatavilla vain rajoitetusti tietoa.

| Kreatiniinipuhdistuma (ml/min) | Annos (perustuu yksikköannoksiin 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 eliminoiduu hemodialyysissä ja hemofiltraatiossa. Tarvittava meropeneemiannos tulee antaa hemodialyysihoidon jälkeen.

Peritoneaalidialyysia saaville potilaille ei ole tiedossa annossuosituksia.

Maksan vajaatoiminta

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

Äkkäät

Annosta ei tarvitse muuttaa annettaessa valmistetta äkkäille 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

Suositeltu annos on esitetty alla olevassa taulukossa:

| Infektio | Annos 8 tunnin välein |
|---|------------------------------|
| Vaikea keuhkokuume, mukaan lukien sairaalassa saatu ja hengityslaitteen käyttöön liittyvä 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 bakteerimeningiitti | 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. kohta 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.

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

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Yliherkkyys jollekin muulle karbapeneemisukuiselle antibiootille.

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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

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

Vakavia ihon haittatapahtumia, kuten Stevens-Johnsonin oireyhtymä (SJS), toksinen epidermaalinen nekrolyysi (TEN), eosinofiiliasta ja systeemisistä oireista johtuvat lääkeallergiat (DRESS), erythema multiforme (EM) ja akuutti yleistynyt eksantemaattinen pustuloosi (AGEP). meropeneemia saaneilla potilailla (ks. kohta 4.8). Jos näihin reaktioihin viittaavia oireita ilmenee, meropeneemihoidon lopetettava välittömästi ja vaihtoehtoisia hoitoa on harkittava.

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 Meropenem SUN -valmisteen 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

Meropeneemihoidon saattaa aiheuttaa positiivisen tuloksen suorassa tai epäsuorassa Coombsin kokeessa.

Samanaikainen käyttö valproaatin/natriumvalproaatin/valpromidin kanssa

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

Meropenem SUN sisältää natriumia.

Meropeneemi 500 mg: Tämä lääkevalmiste sisältää noin 45 mg natriumia 500 mg:n annosta kohti, mikä vastaa 2,25% WHO:n suosittelemasta 2 g:n päivittäisestä enimmäisannoksesta aikuisille.

Meropeneemi 1,0 g: Tämä lääkevalmiste sisältää noin 90 mg natriumia per 1000 mg annosta, mikä vastaa 4,5% WHO:n suositellusta päivittäisestä enimmäisannoksesta, joka on 2 g natriumia aikuista kohti.

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. Varovaisuutta on noudatettava, jos probenesidiä käytetään samanaikaisesti meropeneemin kanssa.

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

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

Oraaliset antikoagulantit

Samanaikainen antibioottien ja varfariinin käyttö saattaa lisätä varfariinin antikoagulanttista vaikutusta. Useita raportteja on saatu oraalisten antikoagulanttien, myös varfariinin, lisääntyneestä antikoagulanttisesta 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:tä tulee seurata tiheästi antibioottien ja oraalisten antikoagulanttien samanaikaisen käytön aikana ja jonkin aikaa hoidon loppumisen jälkeen.

Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutustutkimuksia on tehty vain aikuisilla.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

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

Imetys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Tutkimuksia meropeneemin vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn 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 laboratoriotulokset 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 ($\geq 1/100$ 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

| Elinjärjestelmäluokitus | Esiintymistiheys | Tapahtuma |
|--------------------------------|-------------------------|--|
| Infektiot | melko harvinainen | suun ja emättimen 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) |
| Psykiatriset häiriöt | harvinainen | delirium |
| Hermosto | yleinen | päänsärky |
| | melko harvinainen | parestesia |
| | harvinainen | kouristukset (ks. kohta 4.4) |
| Ruoansulatuselimistö | yleinen | ripuli, oksentelu, pahoinvointi, vatsakipu |
| | melko harvinainen | antibiootteihin liittyvä koliitti (ks. kohta 4.4) |
| Maksa ja sappi | yleinen | seerumin transaminaasiarvojen, alkalisin fosfaatin ja laktaattidehydrogenaasin kohoaminen |
| | melko harvinainen | kohonnut veren bilirubiini |
| Iho ja ihonalainen kudus | yleinen | ihottuma, kutina |
| | melko harvinainen | nokkosihottuma, toksinen epidermaalinen nekrolyysi, Stevens–Johnsonin syndrooma, erythema multiforme |
| | tuntematon | lääkkeeseen liittyvä yleisoireinen eosinofiilinen reaktio |
| 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 SUN -valmisteella on myyntilupa yli 3 kuukauden ikäisille lapsille. Saatavilla olevan rajoitetun tiedon perusteella, lääkevalmisteen ei ole todettu lisäävän haittavaikutusten riskiä lapsilla. Kaikki vastaanotetut ilmoitukset vastasivat aikuisväestössä havaittuja tapahtumia.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Suhteellinen yliannostus saattaa olla mahdollinen munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, jos annosta ei ole 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.

Meropeneemi ja sen metaboliitti eliminoituvat hemodialysissä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Vaikutusmekanismi

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

Farmakokinetinen/farmakodynaaminen suhde (PK/PD)

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

Resistenssimekanismi

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

Karبابeneemiresistenteistä bakteereista johtuneita lokalisoituneita infektioyppäitä 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 (2013-02-11, v 3.1)

| Organismi | Herkkä (S) (mg/l) | Resistentti (R) (mg/l) |
|---|-------------------|------------------------|
| <i>Enterobacteriaceae</i> | ≤ 2 | > 8 |
| <i>Pseudomonas</i> spp. | ≤ 2 | > 8 |
| <i>Acinetobacter</i> spp. | ≤ 2 | > 8 |
| <i>Streptococcus</i> -ryhmät A, B, C and G | ks. alla kohta 6 | ks. alla kohta 6 |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹ | ≤ 2 | > 2 |
| <i>Viridans</i> -ryhmän streptokokit ² | ≤ 2 | > 2 |
| <i>Enterococcus</i> spp. | -- | -- |
| <i>Staphylococcus</i> ² spp. | ks. alla kohta 3 | ks. alla kohta 3 |
| <i>Haemophilus influenzae</i> ^{1,2} ja <i>Moraxella catarrhalis</i> ² | ≤ 2 | > 2 |
| <i>Neisseria meningitidis</i> ^{2,4} | ≤ 0,25 | > 0,25 |
| Grampositiiviset anaerobit, lukuunottamatta <i>Clostridium difficile</i> –anaerobia | ≤ 2 | > 8 |
| <i>Listeria monocytogenes</i> | ≤ 0,25 | > 0,25 |
| Gramnegatiiviset anaerobit | ≤ 2 | > 8 |
| Lajeihin liittymättömät raja-arvot ⁵ | ≤ 2 | > 8 |

¹ Meningiitissä meropeneemin raja-arvot *Streptococcus pneumoniaelle* ja *Haemophilus influenzaelle* ovat < 0,25 mg/l (herkkä) ja > 1 mg/l (resistentti).

² Isolaatit, joiden MIC-arvot ylittävät herkkyysraja-arvot, ovat hyvin 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. Isolaatit tulisi raportoida resistentteiksi siihen saakka, kunnes saatavilla on näyttöä kliinisestä vasteesta varmistetuille isolaateille, joiden MIC-arvo ylittää tämänhetkisen resistenssiraja-arvon.

³ Stafylokokkien herkkyys meropeneemille/karبابeneemille voidaan päätellä metisilliini/kefoksitiiniherkkydestä.

⁴ Raja-arvot koskevat ainoastaan meningiittia.

⁵ Lajeihin liittymättömät raja-arvot on määritelty PK/PD-tiedoista ja ne ovat tiettyjen lajien MIC-jakaumista riippumattomia. Niitä käytetään vain organismeille, joilla ei ole spesifisiä raja-arvoja. Lajeihin liittymättömät raja-arvot perustuvat seuraaviin annoksiin: EUCAST-raja-arvot koskevat tilannetta, jossa pienin käytetty meropeneemiannos on 1 g kolme kertaa vuorokaudessa laskimoon 30 minuutin kuluessa. 2 g:n annos kolme kertaa vuorokaudessa otettiin huomioon vaikeiden infektioiden kohdalla ja kohtalaisen herkkyuden ja resistenssin raja-arvoja määritettäessä.

⁶ Beetahemolyttisten streptokokkiryhmiä A, B, C ja G herkkyys beetalaktaamille pääteltiin penisilliiniherkkydestä.

-- = Herkkyystestiä ei suositella, koska lajit ovat epäotollinen kohde ko. lääkähoidolle. Isolaatit voidaan raportoida resistentteinä ilman aiempaa testiä.

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

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

Yleisesti herkät lajit

Grampositiiviset aerobit

Enterococcus faecalis^s

Staphylococcus aureus (metisilliinille herkät)^t

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

Streptococcus agalactiae (ryhmä B)

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

Streptococcus pneumoniae

Streptococcus pyogenes (ryhmä A)

Gramnegatiiviset aerobit

Citrobacter freundii

Citrobacter koseri

Enterobacter aerogenes

Enterobacter cloacae

Escherichia coli

Haemophilus influenzae

Klebsiella oxytoca

Klebsiella pneumoniae

Morganella morganii

Neisseria meningitidis

Proteus mirabilis

Proteus vulgaris

Serratia marcescens

Grampositiiviset anaerobit

Clostridium perfringens

Peptoniphilus asaccharolyticus

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

Gramnegatiiviset anaerobit

Bacteroides caccae

Bacteroides fragilis-ryhmä

Prevotella bivia

Prevotella disiens

Lajit, joilla hankittu resistenssi saattaa olla ongelma

Grampositiiviset aerobit

Enterococcus faecium^{s†}

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

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

[£] Kaikki metisilliinille resistentit stafylokokit ovat resistenttejä meropeneemille.

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

Glanderit ja melioidoosi: Meropeneemin käyttö ihmisillä perustuu *in vitro* -herkkyystietoihin ja rajalliseen tietoon ihmisistä *B.*-malleista ja *B. pseudomodee*leista. Lääkäreiden tulee viitata kansallisiin ja /tai kansainvälisiin konsensusasiakirjoihin rauhasten ja melioidoosin hoidosta.

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:aan/min 2 g annoksella. 30 minuutin kuluessa infusoidut 500, 1 000 ja 2 000 mg 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 1 000 mg 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 1 000 mg meropeneemiä 8 tunnin välein intra-abdominaalisiin infektioihin, osoitettiin terveiden henkilöiden arvoihin verrattavissa oleva C_{\max} -arvo ja puoliintumisaika, mutta jakautumistilavuus oli suurempi (27 l).

Jakautuminen

Meropeneemin keskimääräinen sitoutuminen plasman proteiineihin oli noin 2 % ja se oli riippumaton pitoisuudesta. Nopean annostelun (korkeintaan 5 min) jälkeen farmakokinetiikka on biekspontiaalinen, 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 keskivaikea vajaatoiminta (CrCl 33–74 ml/min), 5-kertaiseksi vaikeassa vajaatoiminnassa (CrCl 4–23 ml/min) ja 10-kertaiseksi hemodialyysipotilailla (CrCl <2 ml/min) terveisiin henkilöihin verrattuna (CrCl >80 ml/min). Mikrobiologisesti vaikuttamattoman metaboliitin AUC-arvo oli myös huomattavasti suurempi potilailla, joilla oli munuaisten vajaatoiminta. Annoksen sovittamista suositellaan potilailla, joilla on keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.2).

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

Maksan vajaatoiminta

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

Aikuiset

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

Pediatriset potilaat

Infektiota sairastavilla vauvoilla ja lapsilla tehdyssä farmakokinetiikkatutkimuksessa 10, 20 ja 40 mg/kg annoksilla osoitettiin C_{max} -arvo, joka oli suurin piirtein sama kuin aikuisilla 500, 1 000 ja 2 000 mg annosten jälkeen. Vertailu osoitti farmakokinetiikan yhdenmukaisuuden annosten ja puoliintumisaajan 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 aivoselkäydinnesteessä ovat noin 20 % senhetkisistä plasmapitoisuuksista, vaikkakin yksilöiden väliset erot ovat merkitseviä.

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

Iäkkäät

Farmakokineettiset tutkimukset terveillä iäkkäillä henkilöillä (65–80 v) ovat osoittaneet plasmapuhdistuman alenemisen, mikä korreloi ikään liittyvään kreatiniinipuhdistuman alenemiseen ja vähäisempään munuaisiin liittyvään 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 2 000 mg/kg tai sen yli ja apinoilla annoksilla 500 mg/kg 7 päivää kestäneessä tutkimuksessa.

Keskushermosto sietää yleensä meropeneemia hyvin. Keskushermostovaikutuksia todettiin jyrsijöillä tehdyissä akuuteissa toksisuustutkimuksissa yli 1 000 mg/kg annoksilla.

Meropeneemin iv-annossa LD_{50} on jyrsijöillä yli 2 000 mg/kg.

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

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

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

Meropeneemin ainoan metaboliitin toksisuus osoittautui eläinkokeissa yhtä vähäiseksi kuin meropeneemillä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Meropenem SUN 500 mg injektio-/infuusiokuiva-aine: vedetön natriumkarbonaatti

Meropenem SUN 1 g injektio-/infuusiokuiva-aine: vedetön natriumkarbonaatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

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

6.3 Kesto aika

2 vuotta.

Käyttökuntoon 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

Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

Säilytä alle 25 °C.

Käyttövalmis liuos ei saa jäätyä.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoost

Meropenem SUN 500 mg

Yksi 30 ml:n väritön tyypin I lasinen injektio-pullo, jossa 20 mm:n harmaa bromobutyylikumitulppa ja käännettävä sinetti (alumiinisinettiin istutettu polypropyleeniläppä), pahvikotelossa.

Meropenem SUN 1 g

Yksi 30 ml:n väritön tyypin I lasinen injektio-pullo, jossa 20 mm:n harmaa bromobutyylikumitulppa ja käännettävä sinetti (alumiinisinettiin istutettu polypropyleeniläppä), pahvikotelossa.

Lääkevalmiste on saatavilla yhden tai 10 injektio-pullon pakkauksissa.

Kaikkia pakkauskoostia ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Injektio

Bolusinjektiona laskimoon annettava meropeneemi saatetaan käyttökuntoon injektionesteisiin käytettävällä steriilillä vedellä lopulliseksi pitoisuudeksi 50 mg/ml.

Infuusio

Injektio-pullossa oleva infuusiona laskimoon annettava meropeneemi voidaan saattaa käyttökuntoon suoraan natriumkloridi- (9 mg/ml, 0,9 %) tai glukoosi-infuusionesteellä (50 mg/ml, 5 %) lopulliseksi pitoisuudeksi 1–20 mg/ml.

Kaikki injektiopullot on tarkoitettu vain kertakäyttöön.

Valmisteen käyttökuntoon saattamisessa ja annostelussa on käytettävä tavanomaisia aseptisiä menetelmiä.

Liuos on ravistettava ennen käyttöä.

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

Meropenem SUN 500 mg: 37066

Meropenem SUN 1 g: 37067

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 8.10.2019
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 23.12.2020

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

15.11.2021

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Meropenem SUN 500 mg pulver till injektionsvätska eller infusionsvätska, lösning

Meropenem SUN 1 g pulver till injektionsvätska eller infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Meropenem SUN 500 mg

Varje injektionsflaska innehåller meropenemtrihydrat motsvarande 500 mg vattenfritt meropenem.

Meropenem SUN 1 g

Varje injektionsflaska innehåller meropenemtrihydrat motsvarande 1 g vattenfritt meropenem.

Hjälpämne(n) med känd effekt:

Varje 500 mg injektionsflaska innehåller 104 mg natriumkarbonat som motsvarar cirka 2 mekv av natrium (ungefär 45 mg).

Varje 1 g injektionsflaska innehåller 208 mg natriumkarbonat, vilket motsvarar cirka 4 mekv av natrium (ungefär 90 mg)

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver till injektionsvätska eller infusionsvätska, lösning.

Vitt till ljusgult kristallint pulver.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Meropenem SUN Pulver till injektions- eller infusionsvätska, lösning är indicerat för behandling av infektioner hos vuxna och barn från 3 månaders ålder (se avsnitt 4.4 och 5.1):

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

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

Meropenem SUN 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 infektioner orsakade av mindre känsliga bakteriearter (t.ex. *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* eller *Acinetobacter* spp) eller mycket allvarliga infektioner.

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

Vuxna och ungdomar

| Infektion | Dos som ska ges var 8:e timme |
|---|--------------------------------------|
| Allvarlig pneumoni inklusive sjukhusförvärvad 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 |

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 2 g doser 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 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).

Äldre

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

Pediatrisk population

Barn under 3 månaders ålder

Säkerheten och effekten av meropenem hos barn under 3 månader har inte fastställts och optimala doser har inte identifierats. Det finns dock begränsad farmakokinetisk information som indikerar att 20 mg/kg var 8:e timme kan vara en lämplig dos (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 |
|---|--------------------------------------|
| Allvarlig pneumoni inklusive sjukhusförvärdad 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

Den vuxna dosen ska administreras.

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 upp till 20 mg/kg ges som intravenös bolusinjektion under cirka 5 minuter. Det finns begränsad säkerhetsinformation tillgänglig för att stödja administrering av doser på 40 mg/kg till barn som intravenös bolusinjektion.

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

4.3 Kontraindikationer

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

Överkänslighet mot andra substanser av karbapenemtyp.

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

4.4 Varningar och försiktighet

Valet av meropenem för behandling av en enskild patient ska övervägas med hänsyn till lämplighet att använda ett antibakteriellt karbapenemmedel baserat på faktorer såsom infektionens svårighetsgrad, prevalens av resistens mot andra lämpliga antibiotika och risk för karbapenemresistenta bakterier.

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

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

Överkänslighetsreaktioner

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

Patienter som tidigare visat överkänslighet mot karbapenemer, penicilliner eller andra betalaktamantibiotika kan också vara överkänsliga mot meropenem. Innan behandling med meropenem påbörjas, ska noggrant övervägande göras med avseende på tidigare överkänslighetsreaktioner mot beta-laktamantibiotika.

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

Allvarliga hudbiverkningar (SCAR), såsom Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toxisk epidermal nekrolys (TEN), läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS), erythema multiforme (EM) och akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP) har rapporterats hos patienter som får meropenem (se avsnitt 4.8). Om tecken och symtom som tyder på dessa reaktioner uppträder bör meropenem avbrytas omedelbart och en alternativ behandling bör 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

Anfall har sällan rapporterats under behandling med karbapenem, 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 befintlig leversjukdom ska leverfunktionen övervakas under behandling med meropenem. Ingen dosjustering är nödvändig (se avsnitt 4.2).

Serokonversion vid direkt antiglobulintest (Coombs test)

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

Samtidig behandling med valproinsyra/natriumvalproat/valpromid

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

Meropenem SUN innehåller natrium.

Meropenem SUN 500 mg: Detta läkemedel innehåller cirka 45 mg natrium per 500 mg dos, vilket motsvarar 2,25% av WHO rekommenderade maximala dagliga intag av 2 g natrium för en vuxen.

Meropenem SUN 1 g: Detta läkemedel innehåller cirka 90 mg natrium per 1 g dos, vilket motsvarar 4,5% av WHO rekommenderade maximala dagliga intag av 2 g natrium för en vuxen.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga specifika interaktionsstudier med andra läkemedel än probenecid har utförts.

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

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

Sänkningar av 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 inga eller begränsad mängd data från användningen av meropenem i gravida kvinnor. Djurstudier visar inga direkta eller indirekta skadliga reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

Som en försiktighetsåtgärd bör man undvika användning av meropenem under graviditet.

Amning

Det har rapporterats att små mängder av meropenem utsöndras i bröstmjolk. Meropenem ska inte användas under amning om inte den potentiella nyttan för modern motiverar 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. Vid framförande av fordon eller användning av maskiner ska dock hänsyn tas till att huvudvärk, paraesthesier och kramper har rapporterats för meropenem.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

I en genomgång av 4 872 patienter med 5 026 exponeringar för meropenembehandling var diarré (2,3 %), hudutslag (1,4 %), illamående/kräkningar (1,4 %) och inflammation vid injektionsstället (1,1 %) de mest frekvent rapporterade meropenem-relaterade biverkningarna. De vanligaste rapporterade meropenem-relaterade laborativa avvikelserna var trombocytos (1,6 %) och ökade leverenzymmer (1,5–4,3 %).

Tabell över biverkningar

Tabellen nedan visar alla biverkningar efter systemorganklass och frekvens: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga (≥ 100 , $<1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $<1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $<1/1000$), mycket sällsynta ($<1/10\ 000$) eller ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningar presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 1

| Organklasser | Frekvens | Biverkning |
|---|---------------------|---|
| Infektioner och infestationer | Mindre vanliga | svampöverväxt i munhåla och underliv |
| Blodet och lymfsystemet | Vanliga | trombocytemi |
| | Mindre vanliga | eosinofili, trombocytopeni, leukopeni, neutropeni, agranulocytos, hemolytisk anemi |
| Immunsystemet | Mindre vanliga | angioödem, anafylaxi (se avsnitt 4.3 och 4.4) |
| Psykiska störningar | Sällsynta | delirium |
| Centrala och perifera Nervsystemet | Vanliga | huvudvärk |
| | Mindre vanliga | parestesier |
| | Sällsynta | konvulsion (se avsnitt 4.4) |
| Magtarmkanalen | Vanliga | diarré, kräkningar, illamående, buksmärta |
| | Mindre vanliga | antibiotika-relaterad kolit (se avsnitt 4.4) |
| Lever och gallvägar | Vanliga | stegring av serumtransaminaser, alkaliska fosfataser och laktatdehydrogenas i blodet |
| | Mindre vanliga | ökat bilirubin i blodet |
| Hud och subkutan vävnad | Vanliga | hudutslag, pruritis |
| | 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 (se avsnitt 4.4) |
| Njurar och urinvägar | Mindre vanliga | ökat blodkreatinin, ökat blodurea |
| Allmänna symtom och symtom vid administreringsstället | Vanliga | inflammation, smärta |
| | Mindre vanliga | tromboflebit smärta vid injektionsstället |

Pediatrik population

Meropenem SUN är godkänt för försäljning för barn som är äldre än 3 månader. Det finns inga belägg för en förhöjd risk för några läkemedelsbiverkningar hos barn, baserat på de begränsade data som finns tillgängliga. Alla mottagna rapporter har varit förenliga med händelser som observerats i vuxna populationer.

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

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

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 SUN 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. Symtomatisk 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 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.

Resistensmekanism

Bakteriell resistens mot meropenem kan orsakas av: (1) minskad permeabilitet i yttre membranet av gramnegativa bakterier (på grund av minskad produktion av kanaler) (2) minskad affinitet för PBP (3) ökat uttryck av effluxpumpkomponenter, och (4) produktion av beta-laktamaser som kan hydrolysera karbapenem.

Lokaliserade kluster av infektioner på grund av karbapenemresistenta bakterier har rapporterats i EU.

Det finns ingen målbaserad korsresistens mellan meropenem och substanser från kinolon-, aminoglykosid-, makrolid- eller tetracyklklasserna. Emellertid kan bakterier uppvisa resistens mot mer än en grupp antibakteriella ämnen när den involverade mekanismen inkluderar ogenomtränglighet och/eller en eller flera utflödespumpar.

Brytpunkter

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

Kliniska MIC brytpunkter för meropenem enligt EUCAST (2013-02-11, v 3.1).

| Organism | Känsliga (S) (mg/l) | Resistenta (R) (mg/l) |
|---|---------------------|-----------------------|
| <i>Enterobacteriaceae</i> | ≤ 2 | > 8 |
| <i>Pseudomonas spp.</i> | ≤ 2 | > 8 |
| <i>Acinetobacter spp.</i> | ≤ 2 | > 8 |
| <i>Streptococcus</i> grupperna A, B, C, G | footnot 6 | footnot 6 |

| | | |
|--|----------|----------|
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹ | ≤ 2 | > 2 |
| Viridansgrupp streptokocker ² | ≤ 2 | > 2 |
| <i>Enterococcus spp.</i> | -- | -- |
| <i>Staphylococcus spp.</i> ² | fotnot 3 | fotnot 3 |
| <i>Haemophilus influenzae</i> ^{1,2} och <i>Moraxella catarrhalis</i> ² | ≤ 2 | > 2 |
| <i>Neisseria meningitidis</i> ^{2,4} | ≤ 0,25 | > 0,25 |
| Grampositiva anaerober utom <i>Clostridium difficile</i> | ≤ 2 | > 8 |
| <i>Listeria monocytogenes</i> | ≤ 0,25 | > 0,25 |
| Gramnegativa anaerober | ≤ 2 | > 8 |
| Ej artrelaterade brytpunkter ⁵ | ≤ 2 | > 8 |
| <p>¹ Meropenems brytpunkter för <i>Streptococcus pneumoniae</i> and <i>Haemophilus influenzae</i> vid meningit är 0,25 mg/l (känsliga) och 1 mg/l (resistenta).</p> <p>² Isolat med MIC-värden över känslighetsbrytpunkten är mycket 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-värden över nuvarande resistensbrytpunkter ska de rapporteras som resistenta</p> <p>³ Stafylokockers känslighet för karbapenemer är uppskattade med hänsyn till cefoxitinkänslighet.</p> <p>⁴ Brytpunkter avser bara meningit.</p> <p>⁵ Ej artrelaterade brytpunkter har fastställts genom PK/PD-data och är oberoende av MIC-fördelning för specifika arter. De ska endast användas för organismer som saknar specifika brytpunkter. Icke-artrelaterade brytpunkter baseras på följande doseringar: EUCAST-brytpunkter gäller för meropenem 1 g 3 gånger dagligen administrerat intravenöst över 30 minuter som lägsta dos. 2 g x 3 gånger dagligen togs i beaktande för allvarliga infektioner och vid fastställandet av I/R brytpunkten.</p> <p>⁶ Betalaktamkänsligheten för betahemolytiska streptokocker i grupperna A, B, C och G är härledd från penicillinkänsligheten</p> <p>-- = Känslighetsbestämning rekommenderas inte eftersom arterna svarar dåligt på behandling med läkemedlet. Isolat kan rapporteras som R utan föregående bestämning.</p> | | |

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 expertråd ges om den lokala förekomsten av resistens är sådan att nyttan av läkemedlet kan ifrågasättas åtminstone vid vissa typer av infektioner.

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

Vanligtvis känsliga arter

Grampositiva aerober

Enterococcus faecalis^s

Staphylococcus aureus (meticillin-känsliga)^f

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 förvärvat 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

[†] $\geq 50\%$ resistens i ett eller flera EU-länder

Glanders och melioidos:

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 melioidos

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Den genomsnittliga plasmahalveringstiden hos friska försökspersoner är cirka 1 timme; genomsnittlig distributionsvolym är cirka 0,25 l/kg (11–27 liter) och genomsnittlig clearance är 287 ml/min vid 250 mg som sjunker till 205 ml/min vid 2 g. Doser på 500, 1 000 och 2 000 mg infunderade under 30 minuter ger medelvärden på C_{max} på cirka 23, 49 respektive 115 µg/ml, motsvarande värden på AUC var 39,3, 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 1 000 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 1 000 mg administrerades var 8 timme postoperativt efter intraabdominella infektioner visade C_{max} och halveringstid vara 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, bronkialekret, galla, cerebrospinalvätska, gynekologiska vävnader, hud, fascia, muskler och peritonealexudat.

Metabolism

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

Eliminering

Meropenem elimineras främst oförändrad via njurarna. Ca 70 % (50–75 %) av dosen utsöndras i oförändrad form inom 12 timmar. Ytterligare 28 % återfinns som mikrobiologiskt inaktiv metabolit. Fekal eliminering utgör endast cirka 2 % av dosen. Den uppmätta renala clearance och effekten av probenecid visade att meropenem genomgår 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, 1 000 respektive 2 000 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 för meropenem hos nyfödda som kräver anti-infektiös behandling visade större clearance hos nyfödda med högre kronologisk ålder eller gestationsålder med en total genomsnittlig

halveringstid på 2,9 timmar. Monte Carlo-simulering baserad på en farmakokinetisk populationsmodell visade att med en dosering på 20 mg/kg var 8 timme 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 2 000 mg/kg och däröver efter en singeldos-administrering och hos apor vid 500 mg/kg i en 7-dagars studie.

Meropenem tolereras generellt väl av centrala nervsystemet. Effekter sågs i akuttoxicitetsstudier hos gnagare vid doser överstigande 1 000 mg/kg.

Den intravenösa LD₅₀ dosen för meropenem hos gnagare är mer än 2 000 mg/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 bevis på mutagen potential i en uppsättning konventionella studier och inga bevis 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

Meropenem SUN 500 mg pulver för injektion eller infusion: vattenfritt natriumkarbonat

Meropenem SUN 1 g pulver för injektion eller infusion: vattenfritt natriumkarbonat

6.2 Inkompatibiliteter

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

6.3 Hållbarhet

2 år.

Efter beredning av lösning:

De beredda 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

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning finns i avsnitt 6.3

Förvaras vid högst 25 °C.

Beredd lösning får ej frysas.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Meropenem SUN 500 mg: En 30 ml genomskinlig injektionsflaska av typ 1-glas med en 20 mm grå bromobutylgummipropp och flip-off-försegling (polypropylenknapp med aluminiumförsegling) i en pappkartong.

Meropenem SUN 1 g: En 30 ml genomskinlig injektionsflaska av typ 1-glas med en 20 mm grå bromobutylgummipropp och flip-off-försegling (polypropylenknapp med aluminiumförsegling) i en pappkartong.

Produkten tillhandahålls i kartonger innehållande 1 eller 10 injektionsflaskor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hante ring

Injektion

Meropenem för intravenös bolusinjektion ska beredas med sterilt vatten för injektionsvätskor till en slutkoncentration av 50 mg/ml.

Infusion

För intravenös infusion av meropenem kan injektionsflaskor beredas direkt med 9 mg/ml natriumklorid (0,9 %) eller glukos 50 mg/ml (5 %) (dextros) infusionsvätska, lösning, till en slutkoncentration av 1 till 20 mg/ml.

Varje injektionsflaska är avsedd endast för engångsanvändning.

Aseptiska standardtekniker ska användas för beredning och administrering av lösningen.

Lösningen ska skakas före användning.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Meropenem SUN 500 mg: 37066

Meropenem SUN 1 g: 37067

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 8.10.2019

Datum för den senaste förnyelsen: 23.12.2020

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

15.11.2021