

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Meropenem Navamedic 500 mg

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

Meropenem Navamedic 1 g

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

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi 500 mg:n injektiopullo sisältää 104 mg natriumkarbonaattia, mikä vastaa noin 2,0 mEqv: natriumia (noin 45 mg: natriumia).

Yksi 1 g:n injektiopullo sisältää 208 mg natriumkarbonaattia, mikä vastaa noin 4,0 mEqv: natriumia (noin 90 mg: natriumia).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektio-/infuusiokuiva-aine liuosta varten.

Valkoinen tai vaaleankeltainen jauhe.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

- vaikea keuhkokuume, mukaan lukien sairaalakeuhkokuume ja hengityskonehoitoon liittyvä keuhkokuume
- kystiseen fibroosiin liittyvät keuhkoputki- ja keuhkotulehdukset
- komplisoituneet virtsatieinfektiot
- komplisoituneet intra-abdominaaliset infektiot
- synnytyksen aikaiset ja jälkeiset infektiot
- komplisoituneet iho- ja pehmytkudosinfektiot
- akuutti bakteerimeningiitti.

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

Bakteremiapotilaiden hoito, kun bakteremia liittyy tai sen epäillä liittyvän johonkin edellä mainituista infektioista.

Bakteerilääkkeiden asianmukaista käyttöä koskevat viralliset suositukset on huomioitava.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Tavalliset annossuositukset on esitetty alla olevassa taulukossa.

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

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

Eritystä 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 sairaalakeuhkokuume ja hengityskonehoitoon liittyvä keuhkokuume	500 mg tai 1 g
Kystiseen fibroosiin liittyvät keuhkoputki- ja keuhkotulehdukset	2 g
Komplisoituneet virtsatieinfektiot	500 mg tai 1 g
Komplisoituneet intra-abdominaaliset infektiot	500 mg tai 1 g
Synnytyksen aikaiset ja jälkeiset infektiot	500 mg tai 1 g
Komplisoituneet iho- ja pehmytkudosinfektiot	500 mg tai 1 g
Akuutti bakteerimeningiitti	2 g
Kuumeisten neutropeenisten potilaiden hoito	1 g

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

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

Munuaisten heikentynyt toiminta

Annosta on pienennettävä alla olevan taulukon mukaisesti aikuisilla ja nuorilla, joiden kreatiniinipuhdistuma on alle 51 ml/min. Valmisteen antamisesta näiden annossuositusten mukaisesti 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 tunnin välein
10–25	puoli yksikköannosta	12 tunnin välein
< 10	puoli yksikköannosta	24 tunnin välein

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

Peritoneaalidialyysia saaville potilaille ei ole olemassa vakiintuneita annossuosituksia.

Maksan heikentynyt toiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa annettaessa valmistetta potilaille, joiden maksan toiminta on heikentynyt (ks. kohta 4.4).

Annos iäkkäillä potilailla

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

Pediatriset potilaat

Alle 3 kuukauden ikäiset lapset

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

3 kuukauden – 11 vuoden ikäiset ja enintään 50 kg painavat lapset

Annossuositukset on annettu alla olevassa taulukossa:

Infektio	Annos 8 tunnin välein
Vaikea keuhkokuume, mukaan lukien sairaalakeuhkokuume ja hengityskonehoitoon liittyvä keuhkokuume	10 tai 20 mg/kg
Kystiseen fibroosiin liittyvät keuhkoputki- ja keuhkotulehdukset	40 mg/kg
Komplisoituneet virtsatieinfektiot	10 tai 20 mg/kg
Komplisoituneet intra-abdominaaliset infektiot	10 tai 20 mg/kg
Komplisoituneet iho- ja pehmytkudosinfektiot	10 tai 20 mg/kg
Akuutti bakteerimeningiitti	40 mg/kg
Kuumeisten neutropeenisten potilaiden hoito	20 mg/kg

Yli 50 kg painavat lapset

Aikuisten annosta on käytettävä.

Valmisteen käytöstä lapsilla, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt, ei ole kokemusta.

Antotapa

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

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 muille karbapeneemeihin kuuluville bakteerilääkkeille.

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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

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

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

Yliherkkyysoireet

Kuten kaikkien beetalaktaamiantibioidien 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 on selvítettävä huolellisesti.

Jos vaikea allerginen reaktio ilmenee, hoito on keskeytettävä ja tarvittaviin hoitotoimenpiteisiin on ryhdyttävä. Meropeneemia saavilla potilailla on raportoitu vaikeita ihon haittavaikutuksia, kuten Stevens–Johnsonin oireyhtymää (SJS), toksista epidermaalista nekrolyysia (TEN), lääkkeeseen liittyvää yleisoireista eosinofiilista oireyhtymää (DRESS), *erythema multiforme* (EM) ja akuuttia yleistynyttä eksantematoottista pustuloosia (AGEP) (ks. kohta 4.8). Jos näihin reaktioihin viittaavia merkkejä ja oireita ilmenee, meropeneemihoido on lopetettava heti ja jotakin vaihtoehtoisia hoitoa on harkittava.

Antibiootteihin liittyvä koliitti

Antibiootteihin liittyvää koliittia ja pseudomembranoottista koliittia on raportoitu lähes kaikilla antibiooteilla, myös meropeneemillä, ja sen vakavuus voi vaihdella lievästä 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 on harkittava. Peristaltiikkaa estäviä lääkkeitä ei saa antaa.

Kouristuskohtaukset

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

Maksan toiminnan seuranta

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

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

Suoran antiglobuliinikokeen (Coombsin kokeen) serokonversio

Meropeneemihoido saattaa aiheuttaa positiivisen tuloksen suorassa tai epäsuorassa Coombsin kokeessa.

Samanaikainen käyttö valproiinihapon/natriumvalproaatin/valpromidin kanssa

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

Meropenem Navamedic sisältää natriumia

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

Meropenem Navamedic 1 g: Tämä lääkevalmiste sisältää 90 mg natriumia per 1 g:n annos, mikä vastaa 4,5 %:a WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Lääkeainekohtaisia yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty lukuun ottamatta probenesidia.

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

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

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

Suun kautta otettavat antikoagulantit

Antibioottien samanaikainen anto varfariinin kanssa saattaa lisätä sen antikoagulanttivaikutusta. Useita raportteja on saatu oraalisten antikoagulanttien, myös varfariinin, lisääntyneestä antikoagulanttisesta vaikutuksesta potilailla, jotka ovat saaneet samanaikaisesti bakteerilääkkeitä. Riskin suuruus saattaa vaihdella taustalla olevan infektion ja potilaan iän ja yleistilan mukaan, minkä vuoksi antibiootin osuutta INR-arvon nousuun on vaikea arvioida. INR-arvoa on suositeltavaa seurata tiheästi antibioottien ja suun kautta otettavan antikoagulantin samanaikaisen käytön aikana ja pian sen jälkeen.

Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Meropeneemin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja. Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa ei ole havaittu suoria eikä epäsuoria lisääntymistoksisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3).

Varmuuden vuoksi meropeneemin käyttöä on suositeltavaa välttää raskauden aikana.

Imetys

Meropeneemin on raportoitu erittyvän pieninä määrinä ihmisillä äidinmaitoon. Imettävien naisten ei pidä käyttää meropeneemia, ellei mahdollisen hyödyn äidille katsota olevan mahdollista lapsen kohdistuvaa riskiä suurempi.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenvedo

Tarkasteltaessa 4 872 potilasta, joilla oli yhteensä 5 026 hoitoaltistusta meropeneemille, yleisimmin raportoidut meropeneemiin liittyvät haittavaikutukset olivat ripuli (2,3 %), ihottuma (1,4 %), pahoinvointi/oksentelu (1,4 %) ja antopaikassa esiintyvä tulehdus (1,1 %). Yleisimmin raportoidut laboratoriolöydöksiä havaitut meropeneemiin liittyvät haittatapahtumat olivat trombosytoosi (1,6 %) ja kohonneet maksaentsyymiarvot (1,5–4,3 %).

Haittavaikutusten riskin taulukkomuotoinen luettelo

Seuraavan taulukon haittavaikutukset on lueteltu elinjärjestelmäluokan ja yleisyyden mukaan.

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

Taulukko 1		
Elinjärjestelmäluokka	Yleisyys	Haittavaikutus
Infektiot	Melko harvinainen	suun ja emättimen kandidiaasi
Veri ja imukudos	Yleinen	trombosytomia
	Melko harvinainen	agranulosytoosi, hemolyyttinen anemia, trombosytopenia, neutropenia, leukopenia, eosinofilia
Immuunijärjestelmä	Melko harvinainen	anafylaksia (ks. kohdat 4.3 ja 4.4), angioedeema
Psyykkiset häiriöt	Harvinainen	delirium
Hermosto	Yleinen	päänsärky
	Melko harvinainen	parestesia
	Harvinainen	kouristuskohtaukset (ks. kohta 4.4)
Ruoansulatuselimistö	Yleinen	ripuli, vatsakipu, oksentelu, pahoinvointi
	Melko harvinainen	antibiottihoitoon liittyvä koliitti (ks. kohta 4.4)
Maksa ja sappi	Yleinen	transaminaasien nousu, alkalisen fosfaatin nousu veressä, laktaattidehydrogenaasin nousu veressä
	Melko harvinainen	bilirubiinin nousu veressä
Iho ja ihonalainen kudos	Yleinen	ihottuma, kutina

Taulukko 1		
Elinjärjestelmäluokka	Yleisyys	Haittavaikutus
	Melko harvinainen	toksinen epidermaalinen nekrolyysi, Stevens–Johnsonin oireyhtymä, <i>erythema multiforme</i> (ks. kohta 4.4), nokkosihottuma
	Tuntematon	yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS), akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi (AGEP) (ks. kohta 4.4)
Munuaiset ja virtsatiet	Melko harvinainen	kreatiniinin nousu veressä, urean nousu veressä
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Yleinen	tulehdus, kipu
	Melko harvinainen	tromboflebiitti, injektiokohdan kipu

Pediatriset potilaat

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden 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 potilailla, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt, ellei annosta muuteta kohdassa 4.2 kuvatulla tavalla. Vähäisen markkinoille tulon jälkeisen kokemuksen perusteella yliannostuksen jälkeiset mahdolliset haittavaikutukset ovat yhdenmukaisia kohdassa 4.8 kuvatun haittavaikutusprofiilin kanssa, ja ne ovat yleisesti ottaen lieviä ja menevät ohi, kun hoito lopetetaan tai annosta pienennetään. Oireenmukaista hoitoa on harkittava.

Munuaisten kautta eliminoituminen on nopeaa henkilöillä, joiden munuaistoiminta on normaali.

Meropenemi ja sen metaboliitti poistuvat hemodialyysissä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Vaikutusmekanismi

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

Farmakokineettinen/farmakodynaaminen (PK/PD) suhde

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

Resistenssimekanismi

Bakteerien resistenssi meropeneemille voi johtua: (1) gramnegatiivisen bakteerin ulkokalvon heikenneestä läpäisevyydestä (johtuu alentuneesta poriinituotannosta), (2) penisilliiniä sitovien kohdeproteiinien alentuneesta affiniteetista, (3) efflux-pumppumeکانismikomponenttien lisääntyneestä ilmentymisestä ja (4) karbapeneemejä hydrolysoivien beetalaktamaasien tuotannosta. Karbapeneemeille resistenttien bakteerien aiheuttamia paikallisia infektioryppäitä on raportoitu Euroopan unionissa.

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

Raja-arvot

Mikrobilääkeherkkyyttä käsittelevän eurooppalaisen komitean (EUCAST) kliiniset MIC-testauksen raja-arvot on esitetty alla.

Mikrobilääkeherkkyyttä käsittelevän eurooppalaisen komitean (EUCAST) kliiniset MIC-raja-arvot (2022-01-01, v 12.0)

Organismi	Herkkä (S) (mg/l)	Resistentti (R) (mg/l)
<i>Enterobacterales</i> (muut kuin aivokalvotulehdus)	≤ 2	> 8
<i>Enterobacterales</i> (aivokalvotulehdus)	≤ 2	> 2
<i>P. aeruginosa</i> (muut kuin aivokalvotulehdus)	≤ 2	> 8
<i>Pseudomonas</i> paitsi <i>P. aeruginosa</i> (muut kuin aivokalvotulehdus)	≤ 2	> 8
<i>P. aeruginosa</i> (aivokalvotulehdus)	≤ 2	> 2
<i>Acinetobacter</i> spp. (muut kuin aivokalvotulehdus)	≤ 2	> 8
<i>Acinetobacter</i> spp. (aivokalvotulehdus)	≤ 2	> 2
A-, B-, C- ja G-ryhmän streptokokit	alaviite 1	alaviite 1
<i>Staphylococcus</i> spp.	alaviite 2	alaviite 2
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (muut kuin aivokalvotulehdus)	≤ 2	> 2
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (aivokalvotulehdus)	$\leq 0,25$	$> 0,25$
<i>Viridans</i> -ryhmän streptokokit	≤ 2	> 2
<i>Enterococcus</i> spp.	--	--

Organismi	Herkkä (S) (mg/l)	Resistentti (R) (mg/l)
<i>Moraxella catarrhalis</i> ³	≤ 2	> 2
<i>Haemophilus influenza</i> (muut kuin aivokalvotulehdus)	≤ 2	> 2
<i>Haemophilus influenza</i> (aivokalvotulehdus)	≤ 0,25	> 0,25
<i>Neisseria meningitidis</i> (kaikki käyttöaiheet) ^{3,4}	≤ 0,25	> 0,25
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	riittämätön näyttö	riittämätön näyttö
<i>Bacteroides</i> spp. ⁵	≤ 1	> 1
<i>Prevotella</i> spp.	≤ 0,25	> 0,25
<i>Fusobacterium necrophorum</i>	≤ 0,03	> 0,03
<i>Clostridium perfringens</i>	≤ 0,125	> 0,125
<i>Cutibacterium acnes</i>	≤ 0,125	> 0,125
<i>Listeria monocytogenes</i> (kaikki käyttöaiheet)	≤ 0,25	> 0,25
<i>Aerococcus sanguinicola</i> ja <i>urinae</i>	≤ 0,25	> 0,25
<i>Kingella kingae</i>	≤ 0,03	> 0,03
<i>Achromobacter xylooxidans</i>	≤ 1	> 4
<i>Vibrio</i> spp.	≤ 0,5	> 0,5
<i>Bacillus</i> spp. paitsi <i>B. anthracis</i>	≤ 0,25	> 0,25
<i>Burkholderia pseudomallei</i>	≤ 2	> 2
Ei-lajikohtaiset raja-arvot	≤ 2	> 8

¹ A-, B-, C- ja G-ryhmän streptokokkien herkkyys karbapeneemeille on päätelty herkkyydestä bentsyylipenisilliinille.

² Stafylokokkien herkkyys karbapeneemeille on päätelty herkkyydestä kefoksitiinille.

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

⁴ Vakavia systeemisiä *N. meningitidis* -infektioita (aivokalvotulehdus, johon saattaa liittyä sepsis) koskevat raja-arvot on määritetty vain meropeneemille.

⁵ Meropeneemin kehän halkaisijan raja-arvon avulla havaitaan kaikki *cfiA*-geenin välittämät karbapeneemille resistentit *Bacteroides fragilis* -infektioita. Jotkin isolaatit, joiden MIC-arvo on 1 mg/l, saattavat kantaa *cfiA*-geeniä.

Riittämätön näyttö: Näyttö siitä, että organismi tai ryhmä soveltuisi hoitoon lääkkeellä, on riittämätöntä.

Tiettyjen lajien hankinnaisen resistenssin yleisyys saattaa vaihdella maantieteellisesti ja ajallisesti, joten paikallisen resistenssitilanteen tunteminen on suotavaa, varsinkin vaikeita infektioita hoidettaessa. Asiantuntija-apua on pyydetävä tarvittaessa, mikäli paikallinen resistenssitilanne tekee lääkineen hyödyntämisestä kyseenalaisen ainakin joidenkin infektioyppien hoidossa.

Seuraava luettelo taudinaiheuttajista perustuu kliiniseen kokemukseen ja hoitosuosituksiin.

Yleisesti herkät lajit

Grampositiiviset aerobit

Enterococcus faecalis^s

Staphylococcus aureus (metisilliinille herkät)^e

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

Streptococcus agalactiae (ryhmä B)

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

Streptococcus pneumoniae

Streptococcus pyogenes (ryhmä A)

Gramnegatiiviset aerobit

Citrobacter freundii

Citrobacter koseri

Enterobacter aerogenes
Enterobacter cloacae
Escherichia coli
Haemophilus influenzae
Klebsiella oxytoca
Klebsiella pneumoniae
Morganella morganii
Neisseria meningitidis
Proteus mirabilis
Proteus vulgaris
Serratia marcescens

Grampositiiviset anaerobit

Clostridium perfringens
Peptoniphilus asaccharolyticus
Peptostreptococcus-lajit (mukaan lukien *P. micros*, *P. anaerobius*, *P. magnus*)

Gramnegatiiviset anaerobit

Bacteroides caccae
Bacteroides fragilis -ryhmä
Prevotella bivia
Prevotella disiens

Lajit, joiden hankittu resistenssi voi aiheuttaa ongelmia

Grampositiiviset aerobit

Enterococcus faecium^{§†}

Gramnegatiiviset aerobit

Acinetobacter-lajit
Burkholderia cepacia
Pseudomonas aeruginosa

Luontaisesti resistentit mikrobit

Gramnegatiiviset aerobit

Stenotrophomonas maltophilia
Legionella-lajit

Muut mikrobit

Chlamydophila pneumoniae
Chlamydophila psittaci
Coxiella burnetii
Mycoplasma pneumoniae

[§] Lajit, jotka ovat luontaisesti kohtalaisen herkkiä.

[£] Kaikki metisilliinille resistentit stafylokokit ovat resistenttejä meropeneemille.

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

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

5.2 Farmakokinetiikka

Terveillä tutkittavilla keskimääräinen puoliintumisaika plasmassa oli noin 1 tunti ja keskimääräinen jakautumistilavuus noin 0,25 l/kg (11–27 litraa). Keskimääräinen puhdistuma oli 250 mg:n annoksella 287 ml/min ja 2 g:n annoksella 205 ml/min.

Keskimääräiset C_{\max} -arvot 30 minuutin kestoisena infuusiona annetuille 500, 1 000 ja 2 000 mg:n annoksille olivat noin 23, 49 ja 115 mikrog/ml ja vastaavat AUC-arvot 39,3, 62,3 ja 153 mikrog x h/ml. C_{\max} -arvot 5 minuutin kestoisena infuusiona annetuille 500 ja 1 000 mg:n annoksille olivat 52 ja 112 mikrog/ml. Meropeneemi ei kumuloidu, kun sitä annetaan 8 tunnin välein henkilöille, joiden munuaistoiminta on normaali.

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

Jakautuminen

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

Biotransformaatio

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

Eliminaatio

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

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten heikentynyt toiminta suurentaa meropeneemin plasman AUC-arvoa ja pidentää meropeneemin puoliintumisaikaa. Terveisiin tutkittaviin ($CrCL > 80$ ml/min) verrattuna AUC-arvo oli 2,4-kertainen keskivaikeaa vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ($CrCL 33–74$ ml/min), 5-kertainen vaikeaa vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ($CrCL 4–23$ ml/min) ja 10-kertainen hemodialyysipotilailla ($CrCL < 2$ ml/min). Myös mikrobiologisesti inaktiivisen, beetalaktaamirenkaan hydrolysoituessa syntyvän metaboliitin AUC-arvo oli huomattavasti suurentunut potilailla, joiden munuaisten toiminta oli heikentynyt. Annoksen muuttamista suositellaan potilaille, joilla on keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.2).

Meropeneemi poistuu hemodialyysissa. Hemolyysin aikainen puhdistuma on noin neljä kertaa suurempi kuin anuriapotilailla.

Maksan vajaatoiminta

Alkoholikirroosipotilailla tehdyssä tutkimuksessa maksasairauden ei havaittu vaikuttavan toistuvien meropeneemiannosten farmakokinetiikkaan.

Aikuispotilaat

Potilailla tehdyissä farmakokineettisissä tutkimuksissa ei ole havaittu merkittäviä eroja farmakokinetiikassa suhteessa munuaistoiminnaltaan samanveroisiiin terveisiin tutkittaviin.

Populaatiomalli, joka käsitti 79 potilasta, joilla oli vatsansisäinen infektio tai keuhkokuume, osoitti keskustilavuuden olevan riippuvainen painosta ja puhdistuman olevan riippuvainen kreatiniinin puhdistumasta ja iästä.

Pediatriset potilaat

Farmakokinetiikka infektiota sairastavilla vauvoilla ja lapsilla, joiden saama annos oli 10, 20 tai 40 mg/kg, osoitti C_{max} -arvojen olevan suunnilleen samat kuin aikuisilla, joiden saama annos oli 500, 1 000 tai 2 000 mg. Farmakokinetiikan vertailussa annosten ja puoliintumisaikojen suhteet olivat samankaltaiset kuin aikuisilla kaikilla paitsi kaikkein nuorimmilla tutkittavilla (< 6 kuukauden ikäisten $t_{1/2}$ oli 1,6 tuntia). Meropeneemin keskimääräiset puhdistumat olivat 5,8 ml/min/kg (6–12-vuotiaat), 6,2 ml/min/kg (2–5-vuotiaat), 5,3 ml/min/kg (6–23 kuukauden ikäiset) ja 4,3 ml/min/kg (2–5 kuukauden ikäiset). Noin 60 % annoksesta erittyy 12 tunnin kuluessa virtsaan meropeneemina ja 12 % metaboliittina. Meropeneemin pitoisuus aivo-selkäydinnesteessä lapsilla, joilla on aivokalvotulehdus, on noin 20 % samanaikaisesta pitoisuudesta plasmassa, joskin yksilöiden välinen vaihtelu on huomattavaa.

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

Iäkkäät

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa munuaiset sietivät meropeneemia hyvin. Histologista näyttöä munuaistiehytvaurioista havaittiin hiirillä ja koirilla vasta vähintään 2 000 mg/kg -kerta-annoksella tai toistuvilla annoksilla sekä apinoilla 500 mg/kg -annoksilla 7 päivää kestäneessä tutkimuksessa.

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

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

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

Mutageenisuudesta ei havaittu näyttöä tavanomaisessa koesarjassa, eikä lisääntymistoksisuudesta (teratogeeniset vaikutukset mukaan lukien) havaittu näyttöä rotilla tehdyissä tutkimuksissa enintään 750 mg/kg -annoksilla ja apinoilla tehdyissä tutkimuksissa enintään 360 mg/kg -annoksilla.

Näyttöä nuorten eläinten suuremmasta herkkyydestä meropeneemille aikuisiin eläimiin verrattuna ei havaittu. Laskimoon annettava lääkekuoli oli eläimillä tehdyissä tutkimuksissa hyvin siedetty. Meropeneemin ainoan metaboliitin toksisuus osoittautui eläimillä tehdyissä tutkimuksissa yhtä vähäiseksi kuin meropeneemin.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumkarbonaatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

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

6.3 Kestoaika

4 vuotta.

Käyttökuntoon saattamisen jälkeen:

Bolusinjektion anto laskimoon

Bolusinjektio liuos saatetaan käyttökuntoon liuottamalla valmiste injektioneesteisiin käytettävään veteen loppupitoisuuteen 50 mg/ml. Käyttövalmis bolusinjektio liuos on kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiili 3 tunnin ajan enintään 25 °C:n lämpötilassa tai 12 tunnin ajan jääkaappilämpötilassa (2–8 °C).

Mikrobiologisesti kannalta katsottuna lääkevalmiste on käytettävä välittömästi, ellei pakkausta ole avattu ja valmistetta saatettu käyttökuntoon ja laimennettu tavalla, joka eliminoi mikrobikontaminaation riskin.

Jos injektio liuosta ei käytetä välittömästi, sen käytönaikaiset säilytysajat ja käyttöä edeltävät säilytysolosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

Laskimoinfuusion anto

Infuusio liuos saatetaan käyttökuntoon liuottamalla lääkevalmiste joko 9 mg/ml (0,9-prosenttiseen) natriumkloridi-infusionesteeseen tai 50 mg/ml (5-prosenttiseen) glukoosi-infusionesteeseen loppupitoisuuteen 1–20 mg/ml. 9 mg/ml (0,9-prosenttiseen) natriumkloridiliuokseen valmistettu infuusioneste on kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiili 3 tuntia enintään 25 °C:n lämpötilassa tai 24 tuntia jääkaappilämpötilassa (2–8 °C).

Mikrobiologisesti kannalta katsottuna lääkevalmiste on käytettävä välittömästi, ellei pakkausta ole avattu ja valmistetta saatettu käyttökuntoon ja laimennettu tavalla, joka eliminoi mikrobikontaminaation riskin.

Jos infuusio liuosta ei käytetä välittömästi, sen käytönaikaiset säilytysajat ja käyttöä edeltävät säilytysolosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

50 mg/ml (5-prosenttiseen) glukoosiliuokseen valmistettu käyttövalmis liuos on käytettävä välittömästi.

Käyttökuntoon saatetut liuokset eivät saa jäätyä.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Käyttökuntoon saatettu liuos ei saa jäätyä.

Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Meropenem Navamedic 500 mg: Tyypin III lasista valmistettu injektiopullo, jossa on harmaa bromobutylikumitulppa, joka on suljettu violetilla, alumiinista valmistetulla repäisykorkilla. Pakkauskoko: 10 injektiopulloa.

Meropenem Navamedic 1 g: Tyypin III lasista valmistettu injektiopullo, jossa on harmaa bromobutylikumitulppa, joka on suljettu harmaalla, alumiinista valmistetulla repäisykorkilla. Pakkauskoko: 10 injektiopulloa.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Injektio

Laskimonsisäiseen bolusinjektioon käytettävä meropeneemi on saatettava käyttökuntoon steriilillä, injektionesteisiin käytettävällä vedellä.

Infuusio

Laskimonsisäistä infuusiota varten meropeneemia sisältävät injektiopullot voidaan saattaa käyttökuntoon suoraan 9 mg/ml (0,9-prosenttisella) natriumkloridi-infuusio-liuoksella tai 50 mg/ml (5-prosenttisellä) glukoosi-infuusio-liuoksella.

Kaikki injektiopullot on tarkoitettu vain kertakäyttöön.

Valmisteen käyttövalmiiksi saattamisessa ja annostelussa on noudatettava normaalia aseptiikkaa.

Liuosta on ravistettava ennen käyttöä. Liuokset on tarkastettava silmämääräisesti hiukkasten ja värimuutosten varalta ennen niiden antamista. Ainoastaan liuos, joka on kirkas, väritön tai keltainen ja ilman hiukkasia, voidaan käyttää.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Navamedic ASA
Postboks 2044 Vika
0125 Oslo
Norja

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

Meropenem Navamedic 500 mg: 42472

Meropenem Navamedic 1 g: 42473

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

30.10.2024

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

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

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Meropenem Navamedic 500 mg
Varje injektionsflaska innehåller meropenemtrihydrat motsvarande 500 mg vattenfritt meropenem.

Meropenem Navamedic 1 g
Varje injektionsflaska innehåller meropenemtrihydrat motsvarande 1 g vattenfritt meropenem.

Hjälpämne med känd effekt

Varje 500 mg injektionsflaska innehåller 104 mg natriumkarbonat som motsvarar cirka 2,0 mekv av natrium (cirka 45 mg).

Varje 1 g injektionsflaska innehåller 208 mg natriumkarbonat som motsvarar cirka 4,0 mekv av natrium (cirka 90 mg).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning.

Vitt till ljusgult pulver.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

- svår pneumoni, inklusive sjukhusförvärd och ventilatorassocierad pneumoni
- bronkopulmonära infektioner vid cystisk fibros
- komplicerade urinvägsinfektioner
- komplicerade intraabdominella infektioner
- intra- och postpartuminfektioner
- komplicerade infektioner i hud och mjukdelar
- akut bakteriell meningit.

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

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

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

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Tabellerna nedan ger generella doseringsrekommendationer.

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

En dos på upp till 2 g tre gånger dagligen till vuxna och ungdomar och en dos på upp till 40 mg/kg tre gånger dagligen till barn kan vara speciellt lämplig vid behandling av vissa typer av infektioner, t.ex. infektioner orsakade av mindre känsliga bakteriearter (t.ex. *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* eller *Acinetobacter* spp.) eller mycket svåra infektioner.

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

Vuxna och ungdomar

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

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

Alternativt kan doser på upp till 1 g ges som intravenös bolusinjektion under cirka 5 minuter. Det finns begränsade säkerhetsdata tillgängliga för att stödja administrering av doser på 2 g till vuxen som intravenös bolusinjektion.

Nedsatt njurfunktion

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

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

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

Det finns inga etablerade dosrekommendationer till patienter som får peritonealdialys.

Nedsatt leverfunktion

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

Dosering hos äldre patienter

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

Pediatrik population

Barn under 3 månaders ålder

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

Barn från 3 månader till 11 år och upp till 50 kg kroppsvikt
Rekommenderad doseringsregim framgår av följande tabell:

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

Barn med vikt över 50 kg

Vuxendos ska ges.

Erfarenhet saknas hos barn med nedsatt njurfunktion.

Administreringssätt

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

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

4.3 Kontraindikationer

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

Överkänslighet mot andra antibakteriella medel av karbapenemtyp.

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

4.4 Varningar och försiktighet

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

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

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

Överkänslighetsreaktioner

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

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

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

Antibiotikarelaterad kolit

Antibiotikarelaterad kolit och pseudomembranös kolit har rapporterats för nästan alla antibiotika, inklusive meropenem, och 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 ska inte ges.

Kramper

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

Monitorering av leverfunktion

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

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

Serokonversion vid direkt antiglobulintest (Coombs test)

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

Samtidig behandling med valproinsyra/natriumvalproat/valpromid

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

Meropenem Navamedic innehåller natrium

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

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga specifika interaktionsstudier med andra läkemedel än probenecid har utförts.

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

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

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

Pediatrisk population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från användningen av meropenem hos gravida kvinnor. Data från djurstudier visar inga direkta eller indirekta reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

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

Amning

Det har rapporterats att små mängder meropenem utsöndras i bröstmjolk. 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. Vid framförande av fordon eller användning av maskiner ska dock hänsyn tas till att huvudvärk, parestesier och kramper har rapporterats för meropenem.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

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

Tabell över risken för biverkningar

I tabellen nedan listas alla biverkningar enligt organsystemklass och frekvens: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), 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 2		
Organsystemklass	Frekvens	Biverkning
Infektioner och infestationer	Mindre vanliga	kandidos i munhåla och underliv
Blodet och lymfsystemet	Vanliga	trombocytemi
	Mindre vanliga	agranulocytos, hemolytisk anemi, trombocytopeni, neutropeni, leukopeni, eosinofili
Immunsystemet	Mindre vanliga	anafylaxi (se avsnitt 4.3 och 4.4), angioödem
Psykiatriska tillstånd	Sällsynta	delirium
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	huvudvärk
	Mindre vanliga	parestesier
	Sällsynta	kramper (se avsnitt 4.4)
Magtarmkanalen	Vanliga	diarré, buksmärta, kräkningar, illamående
	Mindre vanliga	antibiotikarelaterad kolit (se avsnitt 4.4)
Lever och gallvägar	Vanliga	stegring av transaminaser, förhöjt alkalisk fosfatase i blodet, förhöjt laktatdehydrogenas i blodet
	Mindre vanliga	förhöjt bilirubin i blodet
Hud och subkutan vävnad	Vanliga	hudutslag, klåda
	Mindre vanliga	toxisk epidermal nekrolys, Stevens-Johnsons syndrom, <i>erythema multiforme</i> (se avsnitt 4.4), urtikaria
	Ingen känd frekvens	läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symptom (DRESS), akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP) (se avsnitt 4.4)
Njurar och urinvägar	Mindre vanliga	förhöjt blodkreatinin, förhöjt blodurea
Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället	Vanliga	inflammation, smärta
	Mindre vanliga	tromboflebit, smärta vid injektionsstället

Pediatrisk population

Meropenem Navamedic är godkänt 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 rapporter som erhållits har varit konsekventa med händelser som observerats hos den vuxna populationen.

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Relativ överdosering kan vara möjlig hos patienter med nedsatt njurfunktion, om dosen inte justeras som beskrivet i avsnitt 4.2. Den begränsade erfarenheten som erhållits sedan godkännandet för försäljning visar att biverkningar som kan uppkomma till följd av överdosering överensstämmer med biverkningsprofilen beskriven i avsnitt 4.8. Dessa biverkningar är i allmänhet av mild karaktär och upphör vid utsättande eller dosreduktion. Symptomatisk behandling ska övervägas.

Hos personer med normal njurfunktion elimineras meropenem snabbt via njurarna.

Meropenem och dess metabolit elimineras med hemodialys.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: antibakteriella medel för systemiskt bruk, karbapenemer

ATC-kod: J01DH02

Verkningsmekanism

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

Farmakokinetiskt/farmakodynamiskt förhållande

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

Resistensmekanism

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

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

Det finns ingen målbaserad korsresistens mellan meropenem och substanser från kinolon-, aminoglykosid-, makrolid- eller tetracyklklasserna. Bakterier kan emellertid uppvisa resistens mot

fler än en grupp av antibakteriella substanser när den involverade mekanismen inkluderar impermeabilitet och/eller en effluxpump(ar).

Brytpunkter

Kliniska brytpunkter för MIC-bestämning enligt europeiska kommittén för resistensbestämning (EUCAST) presenteras nedan.

Kliniska MIC-brytpunkter för meropenem enligt europeiska kommittén för resistensbestämning (EUCAST) (2022-01-01, v 12.0)

Organism	Känsliga (S) (mg/l)	Resistenta (R) (mg/l)
<i>Enterobacterales</i> (andra infektioner än meningit)	≤ 2	> 8
<i>Enterobacterales</i> (meningit)	≤ 2	> 2
<i>P. aeruginosa</i> (andra infektioner än meningit)	≤ 2	> 8
<i>Pseudomonas</i> förutom <i>P. aeruginosa</i> (andra infektioner än meningit)	≤ 2	> 8
<i>P. aeruginosa</i> (meningit)	≤ 2	> 2
<i>Acinetobacter</i> spp. (andra infektioner än meningit)	≤ 2	> 8
<i>Acinetobacter</i> spp. (meningit)	≤ 2	> 2
<i>Streptococcus</i> -grupperna A, B, C, G	fotnot 1	fotnot 1
<i>Staphylococcus</i> spp.	fotnot 2	fotnot 2
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (andra infektioner än meningit)	≤ 2	> 2
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (meningit)	≤ 0,25	> 0,25
<i>Streptococci</i> i <i>viridans</i> -gruppen	≤ 2	> 2
<i>Enterococcus</i> spp.	--	--
<i>Moraxella catarrhalis</i> ³	≤ 2	> 2
<i>Haemophilus influenza</i> (andra infektioner än meningit)	≤ 2	> 2
<i>Haemophilus influenza</i> (meningit)	≤ 0,25	> 0,25
<i>Neisseria meningitidis</i> (alla infektioner) ^{3, 4}	≤ 0,25	> 0,25
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	IE	IE
<i>Bacteroides</i> spp. ⁵	≤ 1	> 1
<i>Prevotella</i> spp.	≤ 0,25	> 0,25
<i>Fusobacterium necrophorum</i>	≤ 0,03	> 0,03
<i>Clostridium perfringens</i>	≤ 0,125	> 0,125
<i>Cutibacterium acnes</i>	≤ 0,125	> 0,125
<i>Listeria monocytogenes</i> (alla infektioner)	≤ 0,25	> 0,25
<i>Aerococcus sanguinicola</i> och <i>urinae</i>	≤ 0,25	> 0,25
<i>Kingella kingae</i>	≤ 0,03	> 0,03
<i>Achromobacter xylosoxidans</i>	≤ 1	> 4
<i>Vibrio</i> spp.	≤ 0,5	> 0,5
<i>Bacillus</i> spp. utom <i>B. anthracis</i>	≤ 0,25	> 0,25
<i>Burkholderia pseudomallei</i>	≤ 2	> 2
Ej-artrelaterade brytpunkter	≤ 2	> 8

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

² Stafylokockers känslighet för karbapenemer är härledd från cefoxitinkänsligheten.

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

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

⁵ Brytpunkten för meropenemzondiametern detekterar all *cfiA*-genmedierad karbapenemresistens i *Bacteroides fragilis*. Vissa isolat med en MIC på 1 mg/l kan innehålla *cfiA*-genen.

IE: anger att det finns otillräcklig evidens för att organismen eller gruppen i fråga är ett bra behandlingsmål för läkemedlet.

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

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

Vanligtvis känsliga arter

Grampositiva aerober

Enterococcus faecalis^s

Staphylococcus aureus (meticillinkänsliga)^f

Staphylococcus-arter (meticillinkänsliga), inklusive *Staphylococcus epidermidis*

Streptococcus agalactiae (grupp B)

Streptococcus milleri-gruppen (*S. anginosus*, *S. constellatus* och *S. intermedius*)

Streptococcus pneumoniae

Streptococcus pyogenes (grupp A)

Gramnegativa aerober

Citrobacter freundii

Citrobacter koseri

Enterobacter aerogenes

Enterobacter cloacae

Escherichia coli

Haemophilus influenzae

Klebsiella oxytoca

Klebsiella pneumoniae

Morganella morganii

Neisseria meningitidis

Proteus mirabilis

Proteus vulgaris

Serratia marcescens

Grampositiva anaerober

Clostridium perfringens

Peptoniphilus asaccharolyticus

Peptostreptococcus-arter (inklusive *P. micros*, *P. anaerobius*, *P. magnus*)

Gramnegativa anaerober

Bacteroides caccae

Bacteroides fragilis-gruppen

Prevotella bivia

Prevotella disiens

Arter för vilka förvärvad resistens kan vara ett problem

Grampositiva aerober

Enterococcus faecium^{s,†}

Gramnegativa aerober

Acinetobacter-arter

Burkholderia cepacia

Pseudomonas aeruginosa

Organismer med nedärvd resistens

Gramnegativa aerober

Stenotrophomonas maltophilia

Legionella-arter

Andra mikroorganismer

Chlamydophila pneumoniae

Chlamydophila psittaci

Coxiella burnetii

Mycoplasma pneumoniae

[§] Arter som visar naturlig intermediär känslighet.

[£] Alla meticillinresistenta stafylokocker är resistenta mot meropenem.

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

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

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 mikrog/ml, motsvarande värden på AUC var 39,3, 62,3 och 153 mikrog \times h/ml. Efter infusion under 5 minuter uppmättes C_{max} -värden på 52 och 112 mikrog/ml efter 500 mg respektive 1 000 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 mot intraabdominella infektioner, visade C_{max} och halveringstid jämförbara med friska försökspersoner men en större distributionsvolym på 27 liter.

Distribution

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

Metabolism

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

Eliminering

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

Njurinsufficiens

Nedsatt njurfunktion 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 alkoholicirros 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). De genomsnittliga clearancevärdena för meropenem var 5,8 ml/min/kg (6–12 år), 6,2 ml/min/kg (2–5 år), 5,3 ml/min/kg (6–23 månader) och 4,3 ml/min/kg (2–5 månader). Cirka 60 % av dosen utsöndras i urinen under 12 timmar som meropenem, ytterligare 12 % utsöndras som metabolit. Koncentrationer av meropenem i cerebrospinalvätska hos barn med hjärnhinneinflammation är ungefär 20 % av motsvarande plasmanivåer, även om det finns betydande inter-individuell variabilitet.

Farmakokinetiken för meropenem hos nyfödda som kräver antiinfektös behandling visade större clearance hos nyfödda med högre kronologisk ålder eller gestationsålder med en total genomsnittlig halveringstid på 2,9 timmar. Monte Carlo-simulering baserad på en farmakokinetisk populationsmodell visade att med en dosering på 20 mg/kg var 8 timme uppnådde 60 % $T > MIC$ för *P. aeruginosa* hos 95 % prematura och 91 % av fullgångna nyfödda.

Äldre

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Djurstudier tyder på att meropenem tolereras väl av njurarna. Histologiska fynd på renal tubulär skada sågs hos möss och hundar först vid doser på 2 000 mg/kg och däröver efter en singeldosadministrering och hos apor vid 500 mg/kg i en 7-dagars studie.

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

Den intravenösa LD_{50} -dosen för meropenem hos gnagare är mer än 2 000 mg/kg.

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

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

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

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumkarbonat

6.2 Inkompatibiliteter

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

6.3 Hållbarhet

4 år.

Efter beredning:

Administrering av intravenös bolusinjektion

En lösning för bolusinjektion bereds genom att lösa läkemedlet i vatten för injektionsvätskor till en slutlig koncentration på 50 mg/ml. Kemisk och fysikalisk stabilitet vid användning för en färdigberedd lösning för bolusinjektion har visats under 3 timmar i upp till 25 °C eller 12 timmar vid förvaring i kylskåp (2–8°C).

Ur mikrobiologisk synvinkel bör läkemedlet användas omedelbart, såvida inte metoden för öppnande/beredning/spädning utesluter risk för mikrobiell kontamination.

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

Administrering av intravenös infusion

En lösning för infusion bereds genom att lösa läkemedlet antingen i 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid infusionsvätska, eller 50 mg/ml (5 %) glukos infusionsvätska, lösning till en slutlig koncentration på 1–20 mg/ml. Kemisk och fysikalisk stabilitet vid användning för en infusionslösning som beretts med hjälp av 9 mg/ml natriumkloridlösning har visats under 3 timmar i upp till 25 °C eller 24 timmar vid förvaring i kylskåp (2–8 °C).

Ur mikrobiologisk synvinkel bör läkemedlet användas omedelbart, såvida inte metoden för öppnande/beredning/spädning utesluter risken för mikrobiell kontamination.

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

Färdigberedd lösning som beretts i 50 mg/ml (5 %) glukoslösning bör användas omedelbart.

Färdigberedd lösning får ej frysas.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Färdigberedd lösning får ej frysas.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Meropenem Navamedic 500 mg: Injektionsflaska av typ III glas med en grå bromobutylgummipropp, försluten med ett lila flip-off-lock av aluminium.

Förpackningsstorlek: 10 injektionsflaskor.

Meropenem Navamedic 1 g: Injektionsflaska av typ III glas med en grå bromobutylgummipropp, försluten med ett grått flip-off-lock av aluminium.

Förpackningsstorlek: 10 injektionsflaskor.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Injektion

Meropenem för intravenös bolusinjektion ska beredas med sterilt vatten för injektionsvätskor.

Infusion

För intravenös infusion av meropenem kan injektionsflaskor beredas direkt med 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid- eller 50 mg/ml (5 %) glukos infusionsvätska, lösning.

Varje injektionsflaska är endast för engångsbruk.

Aseptiska standardtekniker ska användas för beredning och administrering av lösningen.

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

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Navamedic ASA
Postboks 2044 Vika
0125 Oslo
Norge

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Meropenem Navamedic 500 mg: 42472

Meropenem Navamedic 1 g: 42473

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

30.10.2024