VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Meronem 500 mg injektio-/infuusiokuiva-aine liuosta varten
Meronem 1 g injektio-/infuusiokuiva-aine liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Meronem 500 mg
Yksi injektiopullo sisältää meropeneemitrihydraattia vastaten 500 mg meropeneemia.

Meronem 1 g
Yksi injektiopullo sisältää meropeneemitrihydraattia vastaten 1 g meropeneemia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:
Yksi 500 mg:n injektiopullo sisältää 104 mg natriumkarbonaattia, joka vastaa noin 2 mEkv natriumia (noin 45 mg).
Yksi 1 g:n injektiopullo 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 jauhe.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Meronem 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.

Meronemia voidaan käyttää hoidettaessa kuumeisia neutropeenisia potilaita, joiden kuumeen epäillään johtuvan bakteeri-infektiosta.

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

Antibakteerisen lääkehoidon tarkoituksenmukaista käyttöä koskevat viralliset ohjeet on huomioitava.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Tavalliset annossuositukset on esitetty alla olevassa taulukossa.

Käytettävän meropeneemiannoksen ja hoidon keston määrittelyssä tulee ottaa huomioon hoidettava 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:an 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 alempaa).

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:an 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 eliminoituu hemodialyysissä ja hemofiltraatiossa. Tarvittava meropeneemiannos tulee antaa hemodialyysihoidon jälkeen.

Peritoneaalidialyysiä saaville potilaille ei ole tiedossa annossuosituksia.

Maksan vajaatoiminta

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

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

Pediatriset potilaat

Alle 3 kuukauden ikäiset lapset
Meropeneemin tehosta ja turvallisuudesta alle 3 kuukauden ikäisillä lapsilla ei ole tietoa ja optimaalisia annoksia ei ole identifioitu. 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 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.

Yliherkkyysreaktiot
Kuten kaikkien beetalaktaamiantibioottien käytön yhteydessä, vakavia ja toisinaan kuolemaan johtavia yliherkkyysreaktioita 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 yliherkkyysreaktiot beetalaktaamiantibiooteille tulee selvittää huolellisesti.

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

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

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

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

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

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

Suoran antiglobuliinikokeen (Coombsin kokeen) serokonversio
Meropeneemihoito saattaa aiheuttaa positiivisen tuloksen suorassa tai epäsuorassa Coombsin kokeessa.

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

Kuten muillakin antibiooteilla, Meronemille herkkien enterobakteerien, *Pseudomonas aerutinosan* ja *Acinetobacter*-lajien osuus saattaa vaihdella. Paikalliset alttiusmallit ja *in vitro* -herkkyys on otettava huomioon.

Meronem sisältää natriumia

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

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Erityisiä yhteisvaikutustutkimuksia probenesidiä lukuun ottamatta ei ole tehty.

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

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

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

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

Pediatriset potilaat
Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus
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 lapseen mahdollisesti kohdistuva riski.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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 Meronemille, eniten raportoidut meropeneemiin liittyvät haittavaikutukset olivat ripuli (2,3 %), ihottuma (1,4 %), pahoinvointi/oksentelu (1,4 %) ja antopaikassa esiintyvä tulehdus (1,1 %). Yleisimmät laboratoriokokein havaitut meropeneemiin liittyvät raportoidut haittavaikutukset olivat trombosytoosi (1,6 %) ja kohonneet maksaentsyymit (1,5-4,3 %).

Taulukkomuotoinen luettelo haittavaikutusriskeistä
Alla olevassa taulukossa haittavaikutukset on listattu elinjärjestelmäluokituksen ja esiintymistiheyden mukaisesti: hyvin yleinen (≥ 1/10), yleinen (≥ 1/100 ja < 1/10), melko harvinainen (≥ 1/1 000 ja < 1/100), harvinainen (≥ 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	trombosytemia
	melko harvinainen	agranylosytoosi, 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	kouristukset (ks. kohta 4.4)
Ruoansulatuselimistö	yleinen	ripuli, vatsakipu, oksentelu, pahoinvointi
	melko harvinainen	antibiootteihin liittyvä koliitti (ks. kohta 4.4)
Maksa ja sappi	yleinen	seerumin transaminaasiarvojen, alkaalisen fosfataasin ja laktaattidehydrogenaasin kohoaminen
	melko harvinainen	kohonnut veren bilirubiini
Iho ja ihonalainen kudos	yleinen	ihottuma, kutina

Elinjärjestelmäluokitus	Esiintymistiheys	Tapahtuma
	melko harvinainen	toksinen epidermaalinen nekrolyysi, Stevens-Johnsonin oireyhtymä, Erythema multiforme (ks. kohta 4.4), nokkosihottuma
	tuntematon	lääkkeeseen liittyvä yleisoireinen eosinofiilinen reaktio, akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi (ks. kohta 4.4)
Munuaiset ja virtsatiet	melko harvinainen	veren kreatiniinitason kohoaminen, veren ureatason kohoaminen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	yleinen melko harvinainen melko harvinainen	tulehdus, kipu tromboflebiitti antopaikassa esiintyvä kipu

Pediatriset potilaat
Meronem-valmisteella on myyntilupa yli 3 kuukauden ikäisille lapsille. Saatavilla olevan rajoitetun tiedon perustella, lääkevalmisteen ei ole todettu lisäävän haittavaikutusten riskiä lapsilla. Kaikki vastaanotetut ilmoitukset vastasivat aikuisväestössä havaittuja tapahtumia.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen
On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon 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 hemodialyysissä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

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

Farmakokinettinen/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 poriiniproteiinituotannosta), (2) penisilliiniä sitovien kohdeproteiinien alentuneesta affiniteetista, (3) efflux-pumppumekanismikomponenttien lisääntyneestä ilmentymisestä ja (4) karbapeneemejä hydrolysoivien beetalaktamaasien tuotannosta.

Karbapeneemiresistenteistä bakteereista johtuneita lokalisoituneita infektioryppäitä on raportoitu Euroopan Unionin alueella.

Meropeneemin ja kinolonien, aminoglykosidien, makrolidien ja tetrasykliinien ryhmiin kuuluvien aineiden välillä ei ole kohteeseen perustuvaa ristiresistenssiä. Mikro-organismit voivat kuitenkin olla resistenttejä useammalle kuin yhdelle mikrobilääkeryhmälle, kun kyseessä olevaan resistenssimekanismiin liittyy läpäisykyvyttömyys ja/tai 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)
Enterobacteriaceae	≤ 2	> 8
Pseudomonas spp.	≤ 2	> 8
Acinetobacter spp.	≤ 2	> 8
Streptococcus-ryhmät *A, B, C ja G*	ks. alla kohta 6	ks. alla kohta 6
Streptococcus pneumoniae[1]	≤ 2	> 2
Viridans-ryhmän streptokokit[2]	≤ 2	≥ 2
Enterococcus spp.	--	--
Staphylococcus spp.	ks. alla kohta 3	ks. alla kohta 3
Haemophilus influenzae[1,2] ja *Moraxella catarrhalis*[2]	≤ 2	> 2
Neisseria meningitidis[2,4]	≤ 0,25	> 0,25
Grampositiiviset anaerobit, lukuun ottamatta *Clostridium difficile* -anaerobia	≤ 2	> 8
Gramnegatiiviset anaerobit	≤ 2	> 8
Listeria monocytogenes	≤ 0,25	≥ 0,25
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 resistenteiksi siihen saakka, kunnes saatavilla on näyttöä kliinisestä vasteesta varmistetuille isolaateille, joiden MIC-arvo ylittää tämänhetkisen resistenssiraja-arvon.

[3] Stafylokokkien herkkyys meropeneemille/karbapeneemeille voidaan päätellä metisilliini/kefoksitiiniherkkyydestä.

[4] Raja-arvot koskevat ainoastaan meningiittiä.

[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 herkkyyden ja resistenssin raja-arvoja määritettäessä.

[6] Beetahemolyyttisten streptokokkiryhmien A, B, C ja G herkkyys beetalaktaamille pääteltiin penisilliiniherkkyydestä.

-- = Herkkyystestiä ei suositella, koska lajit ovat epäotollinen kohde ko. lääkehoidolle. 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 hoitosuositusten perusteella.

Yleisesti herkät lajit
Grampositiiviset aerobit
Enterococcus faecalis[$]
Staphylococcus aureus (metisilliinille herkät)[£]
Staphylococcus-lajit (metisilliinille herkät) mukaan lukien *Staphylococcus epidermidis*
Streptococcus agalactiae (ryhmä B)
Streptococcus milleri -ryhmä *(S. anginosus, S. constellatus,* ja *S. intermedius)*
Streptococcus pneumoniae
Streptococcus pyogenes (ryhmä A)

Gramnegatiiviset aerobit
Citrobacter freundii
Citrobacter koseri
Enterobacter aerogenes
Enterobacter cloacae
Escherichia coli
Haemophilus influenzae
Klebsiella oxytoca
Klebsiella pneumoniae
Morganella morganii
Neisseria meningitidis
Proteus mirabilis
Proteus vulgaris
Serratia marcescens

Grampositiiviset anaerobit
Clostridium perfringens

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

Gramnegatiiviset anaerobit
Bacteroides caccae
Bacteroides fragilis-ryhmä
Prevotella bivia
Prevotella disiens

Lajit, joilla hankittu resistenssi saattaa olla ongelma
Grampositiiviset aerobit
Enterococcus faecium[$†]

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

Synnynnäisesti 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.

Malleus ja melioidoosi

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

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen
Terveillä henkilöillä keskimääräinen puoliintumisaika plasmassa on noin tunti; keskimääräinen jakautumistilavuus on noin 0,25 l/kg (11-27 l) ja keskimääräinen puhdistuma 250 mg 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 biekspotentiaalinen, mutta tämä on vähemmän ilmeistä 30 minuutin infuusion jälkeen. Meropeneemin on osoitettu tunkeutuvan helposti moniin elimistön nesteisiin ja kudoksiin, mukaan lukien keuhkot, keuhkoputkien eritteet, sappi, aivo-selkäydinneste, gynekologiset kudokset, iho, faskia, lihakset ja vatsakalvon tulehdusnesteet.

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

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

Munuaisten vajaatoiminta
Munuaisten vajaatoiminta aiheuttaa suuremman plasman AUC-arvon ja pitemmän puoliintumisajan meropeneemille. AUC-arvo suureni 2,4-kertaiseksi potilailla, joilla oli 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 puoliintumisajan välillä, arvot vastasivat aikuisten arvoja kaikilla muilla paitsi nuorimmilla lapsilla (<6 kuukautta $t_{1/2}$ 1,6 h). Keskimääräinen meropeneemin puhdistuma oli 5,8 ml/min/kg (6-12 vuotiaat), 6,2 ml/min/kg (2-5 vuotiaat), 5,3 ml/min/kg (6-23 kk) ja 4,3 ml/min/kg (2-5 kk). Noin 60 % annoksesta erittyy virtsaan 12 tunnin kuluessa, 12 % metaboliittina. Meropeneemin pitoisuudet meningiittiä sairastavien lasten aivo-selkäydinnesteessä ovat noin 20 % senhetkisistä plasmapitoisuuksista, vaikkakin yksilöiden väliset erot ovat merkitseviä.

Meropeneemin farmakokinetiikan perusteella 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 liittymättömään puhdistumaan. Annoksen sovittaminen ei ole tarpeen vanhuspotilailla, ellei kyseessä ole keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.2).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

Keskushermosto sietää yleensä meropeneemiä hyvin. Keskushermostovaikutuksia todettiin jyrsijöillä tehdyissä akuuteissa toksisuustutkimuksissa yli 1 000 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 mutageenisiä 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 lääkemuoto oli eläinkokeissa hyvin siedetty.

Meropeneemin ainoan metaboliitin toksisuus osoittautui eläinkokeissa yhtä vähäiseksi kuin meropeneemillä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Meronem 500 mg: vedetön natriumkarbonaatti
Meronem 1 g: vedetön natriumkarbonaatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

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

6.3 Kestoaika

4 vuotta.

Käyttövalmis liuos:

Bolusinjektion anto laskimoon
Bolusinjektioliuos valmistetaan liuottamalla Meronem loppupitoisuuteen 50 mg/ml injektionesteisiin käytettävällä vedellä. Käyttövalmis bolusinjektioliuos on kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiili 3 tunnin ajan enintään 25 °C lämpötilassa tai 12 tunnin ajan jääkaappilämpötilassa (2–8 °C).

Mikrobiologiselta kannalta katsottuna injektioliuos tulee käyttää välittömästi, ellei avaamis-/valmistus-/laimennustapa eliminoi mikrobikontaminaation riskiä.

Jos injektioliuosta ei käytetä välittömästi, ovat sen säilytysajat ja säilytysolosuhteet käyttäjän vastuulla.

Laskimoinfuusion anto
Infuusioliuos valmistetaan liuottamalla Meronem joko 0,9 % NaCl-infuusionesteeseen tai 5 % glukoosi-infuusionesteeseen loppupitoisuuteen 1-20 mg/ml. 0,9 % NaCl-liuokseen valmistettu infuusioneste on kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiili 3 tuntia enintään 25 °C lämpötilassa tai 24 tuntia jääkaappilämpötilassa (2-8 °C).

Mikrobiologiselta kannalta katsottuna injektioliuos tulee käyttää välittömästi, ellei avaamis-/valmistus-/laimennustapa eliminoi mikrobikontaminaation riskiä.

Jos injektioliuosta ei käytetä välittömästi, ovat sen säilytysajat ja säilytysolosuhteet käyttäjän vastuulla.

5 % glukoosiliuokseen valmistettu Meronem-liuos tulee käyttää välittömästi.

Valmiit liuokset eivät saa jäätyä.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30°C.

Käyttövalmis liuos ei saa jäätyä.

Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Meronem 500 mg:
674 mg jauhetta 20 ml lasisessa (tyyppi I) injektiopullossa (harmaa halobutyylikuminen tulppa alumiinisuojuksella).
Meronem 1 g:
1 348 mg jauhetta 30 ml lasisessa (tyyppi I) injektiopullossa (harmaa halobutyylikuminen tulppa alumiinisuojuksella).

Lääkevalmiste on saatavilla yhden tai 10 injektiopullon pakkauksissa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Injektio
Bolusinjektiona laskimoon annettava meropeneemi saatetaan käyttövalmiiksi liuottamalla se

injektioihin käytettävään steriiliin veteen.

Infuusio
Infuusiona laskimoon annettava meropeneemi saatetaan käyttövalmiiksi liuottamalla se suoraan 0,9 % natriumkloridi- tai 5 % glukoosi-infuusionesteeseen.

Kaikki injektiopullot on tarkoitettu vain kertakäyttöön.

Valmisteen käyttövalmiiksi saattamisessa ja annostelussa tulee noudattaa normaalia aseptiikkaa.

Liuosta on ravistettava ennen käyttöä.

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Pfizer PFE Finland Oy
Tietokuja 4
00330 Helsinki

8. MYYNTILUVAN NUMERO

11682

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 27.2.1995
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 30.4.2012

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

16.8.2019