

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Meropenem Pfizer 500 mg injektio-/infuusiokuiva-aine, liuosta varten

Meropenem Pfizer 1 g injektio-/infuusiokuiva-aine, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektiopullo sisältää meropeneemitrihydraattia vastaten 500 mg meropeneemia.

10 ml:aan steriiliä injektionesteisiin käytettävää vettä liotettuna meropeneemipitoisuus on 50 mg/ml.

Yksi injektiopullo sisältää meropeneemitrihydraattia vastaten 1 g meropeneemia.

20 ml:aan steriiliä injektionesteisiin käytettävää vettä liotettuna meropeneemipitoisuus on 50 mg/ml.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

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

Yksi 1 g:n injektiopullo sisältää 208 mg natriumkarbonaattia, mikä vastaa noin 4,0 MEkv (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 Pfizer on tarkoitettu aikuisille ja yli 3 kuukauden ikäisille lapsille seuraavien infektioiden hoitoon (ks. kohdat 4.4 ja 5.1):

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

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

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

Antibakteerisen lääkehoidon tarkoituksenmukaista käyttöä koskevat viralliset ohjeet on huomioitava.

4.2 Annostus ja antotapa

Tavanomaiset annossuositukset on esitetty alla olevissa taulukoissa.

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

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

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

Aikuisen ja nuoret

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

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

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

Munuaisten vajaatoiminta

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

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

Meropeneemi eliminoiduu hemodialyysissä ja hemofiltraatiossa. Tarvittava meropeneemi-annos tulee antaa hemodialyysihoidon jälkeen.

Peritoneaalidialyysiä saaville potilaille ei ole tiedossa annossuosituksia.

Maksan vajaatoiminta

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

Annos iäkkäille potilaille

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

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

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

Suosittelun annos on esitetty alla olevassa taulukossa:

Infektio	Annos 8 tunnin välein
Vaikea keuhkokuume, mukaan lukien sairaalasta 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 bakeerimeningiitti	40 mg/kg
Kuumeisten neutropeenisten potilaiden hoito	20 mg/kg

Yli 50 kg painavat lapset

Aikuisten annosta tulee käyttää.

Valmisteen käytöstä munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla lapsilla ei ole kokemusta.

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

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

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Yliherkkyys jollekin muulle karbapeneemisukuiselle antibiootille.

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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

Enterobakteerien, Pseudomonas aeruginosan ja Acinetobacter spp:n resistenssi

Enterobakteerien, *Pseudomonas aeruginosan*, *Acinetobacter* spp:n peneemiresistenssi vaihtelee Euroopan Unionin alueella. Lääkettä määräävän henkilön on otettava huomioon paikalliset bakteerien peneemiresistenssin yleisyyttä koskevat tiedot.

Yliherkkyysoireet

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

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

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

Antibiootteihin liittyvä koliitti

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

Peristaltiikkaa estäviä lääkkeitä ei tule antaa.

Epileptiset kohtaukset

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

Maksan toiminnan seuraaminen

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 antiglobuliinitestin (Coombsin testi) serokonversio

Meropeneemihoito saattaa aiheuttaa positiivisen tuloksen suorassa tai epäsuorassa Coombsin kokeessa.

Valproaatin/natriumvalproaatin/valproaatin samanaikainen käyttö

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

Pediatriset potilaat

Meropenem Pfizer -valmisteella on myyntilupa yli 3 kuukauden ikäisille lapsille. Saatavilla olevan rajoitetun tiedon perusteella, lääkevalmiste ei ole todettu lisäävän haittavaikutusten riskiä lapsilla. Kaikki vastaanotetut ilmoitukset vastasivat aikuisväestössä havaittuja tapahtumia.

Meropenem Pfizer sisältää natriumia.

Meropenem Pfizer 500 mg: Tämä lääkevalmiste sisältää noin 2,0 MEkv natriumia per injektiopullo. Potilaiden, joilla on ruokavalion natriumrajoitus, tulee ottaa tämä huomioon.

Meropenem Pfizer 1 g: Tämä lääkevalmiste sisältää noin 4,0 MEkv natriumia per injektiopullo. Potilaiden, joilla on ruokavalion natriumrajoitus, tulee ottaa tämä huomioon.

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 oraalistien antikoagulanttien, myös varfariinin, lisääntyneestä antikoagulanttista vaikutuksesta potilailla, jotka ovat saaneet samanaikaisesti antibiootteja. Riski saattaa vaihdella infektiosta, iästä ja potilaan yleisestä tilasta riippuen niin, että antibioottien osuutta INR (international normalised ratio)-arvon suurenemisesta on vaikea arvioida. On suositeltu, että INR:ä tulee seurata tiheästi antibioottien ja oraalistien antikoagulanttien samanaikaisen käytön aikana ja jonkin aikaa hoidon loppumisen jälkeen.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

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

Imetys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteiden 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 yhteenvedo

Tarkasteltaessa 4 872 potilasta, joilla oli yhteensä 5 026 hoitoaltistusta meropeneemille, eniten raportoidut meropeneemiin liittyvät haittavaikutukset olivat ripuli (2,3 %), ihottuma (1,4 %), pahoinvointi/oksentelu (1,4 %) ja antopaikassa esiintyvä tulehdus (1,1 %). Yleisimmät laboratoriokokein havaitut meropeneemiin liittyvät raportoidut haittavaikutukset olivat trombosytoosi (1,6 %) ja kohonneet maksaentsyymit (1,5-4,3 %).

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

Haittavaikutustaulukko

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

Elinjärjestelmäluokitus	Esiintymistiheys	Tapahtuma
Infektiot	Melko harvinainen	suun ja emättimen kandidoosi
Veri ja imukudos	Yleinen	trombosytomia
	Melko harvinainen	eosinofilia, trombosytopenia, leukopenia, neutropenia, agranulosytoosi, hemolyyttinen anemia
Immuunijärjestelmä	Melko harvinainen	angioedeema, anafylaksia (ks. kohdat 4.3 ja 4.4)
Hermosto	Yleinen	päänsärky
	Melko harvinainen	parestesia
	Harvinainen	kouristukset (ks. kohta 4.4)
Ruoansulatuselimistö	Yleinen	ripuli, oksentelu, pahoinvointi, vatsakipu
	Melko harvinainen	antibiootteihin liittyvä koliitti (ks. kohta 4.4)
Maksa ja sappi	Yleinen	seerumin transaminaasiarvojen, alkalisen fosfataasin ja laktaattidehydrogenaasin kohoaminen
	Melko harvinainen	kohonnut veren bilirubiini
Iho ja ihoalainen kudos	Yleinen	ihottuma, kutina
	Melko harvinainen	nokkosihottuma, toksinen epidermaalinen nekrolyysi, Stevens-Johnsonin oireyhtymä, erythema multiforme
	Tuntematon	Lääkkeeseen liittyvä yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS)
Munuaiset ja virtsatiet	Melko harvinainen	veren kreatiniinitason kohoaminen, veren ureatason kohoaminen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Yleinen	tulehdus, kipu
	Melko harvinainen	tromboflebiitti, antopaikassa esiintyvä kipu

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Suhteellinen yliannostus saattaa olla mahdollinen munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, jos annosta ei ole tarkastettu kohdan 4.2 mukaisesti. Markkinoille tulon jälkeinen suppea kokemus on osoittanut, että yliannoksen jälkeen mahdollisesti ilmaantuvat haittavaikutukset ovat samoja kuin kohdassa 4.8 mainitut, ja ne ovat yleensä lieviä ja häviävät hoidon lopettamisen tai annoksen pienentämisen seurauksena. Oireenmukaista hoitoa on harkittava.

Terveillä henkilöillä valmiste eliminoituu nopeasti munuaisten kautta. Meropeneemi ja sen metaboliitti eliminoituvat hemodialyysissä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Vaikutustapa

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

Farmakokineettinen/farmakodynaaminen (PK/PD) suhde

Kuten muillakin beetalaktaamiantibiooteilla ajan, jonka kuluessa meropeneemin pitoisuudet ylittävät pienimmän bakteerien kasvua estävän pitoisuuden ($T > MIC$), on osoitettu korreloivan parhaiten tehoon. Prekliinisissä malleissa meropeneemi oli aktiivinen, kun plasman pitoisuudet ylittivät infektiivien patogeenien MIC-arvot noin 40 % annosteluvälistä. Tätä tavoitetta ei ole kliinisesti osoitettu.

Resistenssimekanismi

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

Karbapeneemiresistenteistä bakteereista johtuneita lokalisoituneita infektioryppäitä on raportoitu Euroopan Unionin alueella.

Meropeneemien ja kinolonien, aminoglykosidin, makrolidien ja tetrasykliinien ryhmiin kuuluvien aineiden välillä ei ole kohteeseen perustuvaa ristiresistenssiä. Mikro-organismit voivat kuitenkin olla resistenttejä useammalle kuin yhdelle mikrobilääkeryhmälle, kun kyseessä olevaan resistenssimekanismiin liittyy läpäisykyvyttömyys ja/tai efflux-pumppumeکانismeja.

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)	Resistentti (R)
-----------	------------	-----------------

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

¹ Meningiitissä meropneemin raja-arvot *Streptococcus pneumoniae*lle ja *Haemophilus influenzae*lle 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. Kannat tulisi raportoida resistenteiksi siihen saakka, kunnes saatavilla on näyttöä kliinisestä vasteesta varmistetuille isolaateille, joiden MIC-arvo ylittää tämänhetkisen resistenssiraja-arvon.

³ Stafylokokkien herkkyys karbapeneemeille voidaan päätellä kefoksitiiniherkyydestä.

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 1000 mg kolme kertaa vuorokaudessa laskimoon 30 minuutin kuluessa. 2 g kolme kertaa vuorokaudessa otettiin huomioon vaikeiden infektioiden kohdalla ja kohtalaisen herkkyuden ja resistenssin raja-arvoja määritettäessä.

⁶ Beetahemolyyttisten streptokokkiryhmiä A, B, C ja G herkkyys beetalaktaamille pääteltiin penisilliiniherkyydestä.

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

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

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

Yleisesti herkät lajit

Grampositiiviset aerobit

*Enterococcus faecalis*⁵

Staphylococcus aureus (metisilliinille herkät)⁶

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

Streptococcus agalactiae (ryhmä B)

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

Streptococcus pneumoniae

Streptococcus pyogenes (ryhmä A)

Gramnegatiiviset aerobit

Citrobacter freundii

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

Grampositiiviset anaerobit

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

Gramnegatiiviset anaerobit

Bacteroides caccae
Bacteroides fragilis -ryhmä
Prevotella bivia
Prevotella disiens

Lajit, joilla hankittu resistenssi voi olla ongelma

Grampositiiviset aerobit

Enterococcus faecium^{§†}

Gramnegatiiviset aerobit

Acinetobacter species
Burkholderia cepacia
Pseudomonas aeruginosa

Synnynnäisesti resistentit organismit

Gramnegatiiviset aerobit

Stenotrophomonas maltophilia
Legionella-lajit

Muut mikro-organismit

Chlamydomonas pneumoniae
Chlamydomonas 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* –herkkyysmäärittelyyn ja vähäiseen tietoon käytöstä ihmisille. Hoitavan lääkärin on tutustuttava kansallisissa ja/tai kansainvälisissä konsensusasiakirjoissa esitettyihin malleuksen ja melioidoosin hoitosuosituksiin.

5.2 Farmakokinetiikka

Terveillä henkilöillä keskimääräinen puoliintumisaika plasmassa on noin tunti; keskimääräinen jakautumistilavuus on noin 0,25 l/kg (11-27 l) ja keskimääräinen puhdistuma 250 mg annoksella on 287 ml/min, arvo laskee 205 ml:aan/min 2 g annoksella. 30 minuutin kuluessa infusoidut 500, 1 000 ja 2 000 mg annokset antavat keskimääräisiksi $C_{\max}$ -arvoiksi 23, 49 ja 115 mikrog/ml, vastaavat AUC-arvot olivat 39,3, 62,3 ja 153 mikrog.h/ml. 5 minuutin infuusion jälkeen $C_{\max}$ -arvot ovat 500 mg annoksella 52 ja 1 000 mg annoksella 112 mikrog/ml. Kun toistuvia annoksia annostellaan 8 tunnin välein henkilöille, joilla on normaali munuaisten toiminta, meropeneemin kumuloitumista ei tapahdu.

Kun 12 potilaan tutkimuksessa annosteltiin postoperatiivisesti 1 000 mg meropeneemiä 8 tunnin välein intra-abdominaalisiin infektoihin, osoitettiin terveiden henkilöiden arvoihin verrattavissa olevat $C_{\max}$ -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.

Metabolia

Meropeneemi metaboloituu beetalaktaamikierron hydrolyysissä ja tuottaa mikrobiologisesti vaikuttamattoman metaboliitin. Verrattuna imipeneemiin meropeneemillä 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 alkoholirroosista kärsivillä potilailla ei osoittanut maksasairaudella olevan mitään vaikutusta meropeneemin farmakokinetiikkaan toistettujen annosten jälkeen.

Aikuiset

Farmakokineettiset tutkimukset eivät ole osoittaneet merkitseviä farmakokineettisiä eroja niiden potilaiden ja terveiden henkilöiden välillä, joiden munuaisten vajaatoiminta oli samanlainen. Populaatiomalli, joka kehitettiin tiedoista 79 potilaalta, joilla oli intra-abdominaalinen infektio tai keuhkokuume, osoitti sentraalivolyymin riippuvuuden painosta ja puhdistuman riippuvuuden 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 % sen hetkisistä plasmapitoisuuksista, vaikkakin yksilöiden väliset erot ovat merkitseviä.

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

Iäkkäät potilaat

Farmakokineettiset tutkimukset terveillä iäkkäillä henkilöillä (65-80 v.) ovat osoittaneet plasmapuhdistuman alenemisen, mikä korreloi ikään liittyvää 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 mutageenisia vaikutuksia eikä toksisia vaikutuksia lisääntymiskykyyn (teratogeeniset vaikutukset mukaan lukien) annettaessa sitä rotille korkeintaan 750 mg/kg annoksilla ja apinoille korkeintaan 360 mg/kg annoksilla.

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

Meropeneemin ainoan metaboliitin toksisuus osoittautui eläinkokeissa yhtä vähäiseksi.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Vedetön natriumkarbonaatti.

6.2 Yhteensopimattomuudet

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

6.3 Kesto aika

Avaamaton pakkaus:

2 vuotta

Käyttövalmis liuos:

Käyttövalmis liuos iv-injektiota tai -infuusiota varten on käytettävä välittömästi. Aikaväli liuoksen valmistamisen aloittamisesta laskimonsisäisen injektion tai infuusion lopettamiseen ei saa ylittää yhtä tuntia.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Käyttövalmiiksi sekoitettu/laimennettu liuos ei saa jäätyä.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Meropenem Pfizer 500 mg

674,4 mg jauhetta 20 ml:n lasisessa (tyyppi I) injektiopullossa, jossa harmaa bromobytyylikumitulppa ja alumiinisuljin.

Meropenem Pfizer 1 g

1348,8 mg jauhetta 30 ml:n lasisessa (tyyppi I) injektiopullossa, jossa harmaa bromobytyylikumitulppa ja alumiinisuljin.

Lääkevalmiste on saatavilla 1 tai 10 injektiopullon pakkauksissa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Injektio

Bolusinjektiona laskimoon annettava meropeneemi saatetaan käyttövalmiiksi liuottamalla se injektioihin käytettävään steriiliin veteen (5 ml per 250 mg meropeneemiä).

Valmiste on tarkistettava silmämääräisesti hiukkasten, pakkausvaurioiden tai värimuutosten varalta (liuoksen on oltava väritöntä tai vaaleankeltaista) ennen antoa. Jos näitä havaitaan, tuote on hävitettävä.

Infuusio

Infusiona laskimoon annettava meropeneemi saatetaan käyttövalmiiksi liuottamalla se suoraan 0,9-prosenttiseen natriumkloridi- tai 5-prosenttiseen glukoosi-infuusionesteeseen.

Injektiopullo on tarkoitettu vain kertakäyttöön.

Valmisteen käyttövalmiiksi saattamisessa ja annostelussa on noudatettava tavanomaisia aseptisiä työtapoja.

Liuosta on ravistettava ennen käyttöä.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Pfizer PFE Finland Oy
Tietokuja 4
00330 Helsinki

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

500 mg: 27256
1 g: 27257

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 11.2.2011
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 3.9.2014

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

12.6.2017