

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Meropenem Sun, 500 mg süste-/infusioonilahuse pulber

Meropenem Sun, 1 g süste-/infusioonilahuse pulber

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Meropenem Sun 500 mg:

Iga viaal sisaldab meropeneemtrihüdraati koguses, mis vastab 500 mg veevabale meropeneemile.

Meropenem Sun 1 g:

Iga viaal sisaldab meropeneemtrihüdraati koguses, mis vastab 1 g veevabale meropeneemile.

INN. *Meropenemum*

Teadaolevat toimet omavad abiained:

Iga 500 mg viaal sisaldab 104 mg naatriumkarbonaati, mis vastab ligikaudu 2 milliekvivalendile naatriumile (ligikaudu 45 mg).

Iga 1 g viaal sisaldab 208 mg naatriumkarbonaati, mis vastab ligikaudu 4 milliekvivalendile naatriumile (ligikaudu 90 mg).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süste-/infusioonilahuse pulber.

Valge kuni kahvatukollane kristalne pulber.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Meropeneem on näidustatud järgmiste infektsioonide raviks täiskasvanutel ja üle 3 kuu vanustel lastel (vt lõigud 4.4 ja 5.1):

- raske kopsupõletik, kaasa arvatud haiglatekkene ja ventilaatorpneumoonia;
- bronhopulmonaalsed infektsioonid tsüstilise fibroosi korral;
- kuseteede tüsistunud infektsioonid;
- kõhuõõne tüsistunud infektsioonid;
- sünnitusaegsed ja -järgsed infektsioonid;
- naha ja pehmete kudede tüsistunud infektsioonid;
- äge bakteriaalne meningiit.

Baktereemia raviks haigetel, kellel baktereemia on seotud või tõenäoliselt seotud ükskõik millise ülalnimetatud infektsiooniga.

Meropeneemi võib kasutada neutropeeniaga patsientide raviks arvatavalt bakteriaalsest infektsioonist tingitud palaviku korral.

Antibakteriaalsete ravimite määramisel ja kasutamisel tuleb järgida kohalikke kehtivaid juhendeid.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Allolevates tabelites on toodud üldised annustamissoovitused.

Manustatava meropeneemi annus ja ravi kestus määratakse vastavalt ravitava infektsiooni tüübile ja raskusele ning ravivastusele.

Teatud tüüpi, näiteks vähemtundlike bakteriliikide (nt *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp) poolt põhjustatud või väga raskete infektsioonide korral on soovitatav kasutada täiskasvanutel ja noorukitel annust kuni 2 g kolm korda ööpäevas ning lastel kuni 40 mg/kg kolm korda ööpäevas.

Neerupuudulikkusega patsientide ravimisel tuleb annuste suurus veelkord läbi mõelda (vt allpool).

Täiskasvanud ja noorukid

Infektsioon	Iga 8 tunni järel manustatav annus
Raske kopsupõletik, kaasa arvatud haiglatekkene ja ventilaatorpneumoonia	500 mg või 1 g
Bronhopulmonaalsed infektsioonid tsüstilise fibroosi korral	2 g
Kuseteede tüsistunud infektsioonid	500 mg või 1 g
Kõhuõõne tüsistunud infektsioonid	500 mg või 1 g
Sünnitusaegsed ja -järgsed infektsioonid	500 mg või 1 g
Naha ja pehmete kudede tüsistunud infektsioonid	500 mg või 1 g
Äge bakteriaalne meningiit	2 g
Palavikuga neutropeeniliste patsientide ravi	1 g

Meropeneemi manustatakse tavaliselt intravenoosse infusioonina ligikaudu 15 kuni 30 minuti jooksul (vt lõigud 6.2, 6.3 ja 6.6).

Teise võimalusena võib kuni 1 g suuruseid annuseid manustada intravenoosse boolussüstena ligikaudu 5 minuti jooksul. Olemasolevad ohutusandmed ei ole piisavad toetamiseks 2 g annuse manustamist täiskasvanutele intravenoosse boolussüstena.

Neerukahjustus

Täiskasvanutel ja noorukitel, kelle kreatiniini kliirens on alla 51 ml/min, tuleb annust kohandada nii nagu allpool näidatud. Olemasolevad andmed ei ole piisavad toetamiseks 2 g üksikannust.

Kreatiniini kliirens (ml/min)	Annus (põhineb "ühikannuse" vahemikul 500 mg või 1 g või 2 g, vt ülaltoodud tabel)	Sagedus
26...50	üks ühikannus	iga 12 tunni järel
10...25	pool ühikannust	iga 12 tunni järel
<10	pool ühikannust	iga 24 tunni järel

Meropeneem on hemodialüüsitav ja hemofiltreeritav. Vajalik annus tuleb manustada pärast hemodialüüsi protseduuri lõppu.

Peritoneaaldialüüsi patsientidele ei ole eraldiseisvaid annustamissoovitusi kehtestatud.

Maksakahjustus

Maksakahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik (vt lõik 4.4).

Eakad

Normaalse neerufunktsiooni korral või kui kreatiniini kliirens on üle 50 ml/min, ei ole eakatel annuse kohandamine vajalik.

Lapsed

Lapsed vanuses alla 3 kuu

Meropeneemi ohutus ja efektiivsus lastel vanuses alla 3 kuu ei ole tõestatud ning optimaalset annustamisskeemi ei ole kindlaks tehtud. Siiski, piiratud farmakokineetilised andmed viitavad sellele, et 20 mg/kg iga 8 tunni järel võib olla sobiv annustamisskeem (vt lõik 5.2).

Lapsed vanuses 3 kuud kuni 11 aastat ning kehakaaluga kuni 50 kg

Soovitavad annustamisskeemid on toodud järgnevas tabelis:

Infektsioon	Iga 8 tunni järel manustatav annus
Raske kopsupõletik , kaasa arvatud haiglatekkene ja ventilaatorpneumoonia	10 või 20 mg/kg
Bronhopulmonaalised infektsioonid tsüstilise fibroosi korral	40 mg/kg
Kusetee tüsistunud infektsioonid	10 või 20 mg/kg
Kõhuõõne tüsistunud infektsioonid	10 või 20 mg/kg
Naha ja pehmete kudede tüsistunud infektsioonid	10 või 20 mg/kg
Äge bakteriaalne meningiit	40 mg/kg
Palavikuga neutropeeniliste patsientide ravi	20 mg/kg

Lapsed kehakaaluga üle 50 kg

Manustada täiskasvanu annus.

Puudub kogemus ravimi kasutamisest neerukahjustusega lastel.

Meropeneemi manustatakse tavaliselt intravenoosse infusioonina ligikaudu 15 kuni 30 minuti jooksul (vt lõigud 6.2, 6.3 ja 6.6). Teise võimalusena võib kuni 20 mg/kg suuruseid annuseid manustada intravenoosse boolussüstena ligikaudu 5 minuti jooksul. Olemasolevad andmed ei ole piisavad toetamaks 40 mg/kg manustamist lastele veenisisesse boolussüstena.

Ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmise juhised vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.

Ülitundlikkus mis tahes teise karbapeneemrühma antibakteriaalse ravimi suhtes.

Raske ülitundlikkus (nt anafülaktiline reaktsioon, raske nahareaktsioon) mis tahes teise beetalaktaamrühma antibakteriaalse ravimi (nt penitsilliinid või tsefalosporiinid) suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Otsuse langetamisel ravida patsienti meropeneemiga tuleb arvestada karbapeneemrühma antibiootikumi sobivust ning selliseid tegureid, nagu infektsiooni raskusaste, resistentsus teistele sobivatele antibakteriaalsetele ravimitele ning riski, et tegemist võib olla karbapeneemresistentsete bakteritega.

Enterobacteriaceae, Pseudomonas aeruginosa ja Acinetobacter spp resistentsus

Bakteriliikide *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp resistentsus peneemide suhtes varieerub Euroopa Liidu riikide vahel. Arstid peavad arvestama nende liikide kohalikku resistentsust peneemide suhtes.

Ülitundlikkusreaktsioonid

Sarnaselt teistele beetalaktaamantibiootikumidele on teatatud tõsistest ning mõnikord surmaga lõppenud ülitundlikkusreaktsioonidest (vt lõigud 4.3 ja 4.8).

Patsiendid, kellel on esinenud ülitundlikkust karbapeneemide, penitsilliinide või teiste beetalaktaamantibiootikumide suhtes, võivad olla ülitundlikud ka meropeneemi suhtes. Enne ravi

alustamist meropeneemiga tuleb hoolikalt uurida varem esinenud ülitundlikkusreaktsioone beetalaktaamantibiootikumide suhtes.

Kui tekib raske allergiline reaktsioon, tuleb ravimi manustamine lõpetada ja rakendada vajalikke abinõusid.

Antibiootilise raviga seotud koliit

Antibiootikumidega seotud koliidist ja pseudomembranoosest koliidist on teatatud peaaegu kõikide antibakteriaalsete ravimite, kaasa arvatud meropeneemi kasutamisel ja selle raskus võib ulatuda kergest kuni eluohtlikuni. Seetõttu on tähtis arvestada selle diagnoosiga patsientidel, kellel meropeneemravi ajal või pärast seda tekib kõhulahtisus (vt lõik 4.8). Tuleb kaaluda meropeneemravi katkestamist ning *Clostridium difficile* spetsiifilise ravi alustamist. Peristaltikat pärssivaid ravimeid ei tohi kasutada.

Krambid

Ravi ajal karbapeneemide, sealhulgas meropeneemiga on harva teatatud krampidest (vt lõik 4.8).

Maksafunktsiooni jälgimine

Ravi ajal meropeneemiga tuleb hoolikalt jälgida maksafunktsiooni, kuna esineb risk hepatotoksilisuse tekkeks (maksafunktsiooni kahjustus kolestaasi ja tsütolüüsiga) (vt lõik 4.8).

Kasutamine maksahaigusega patsientidel: olemasoleva maksafunktsiooni häirega patsientidel tuleb ravi ajal meropeneemiga jälgida maksafunktsiooni. Annuse kohandamine ei ole vajalik (vt lõik 4.2).

Otsese antiglobuliintesti (Coombsi test) serokonversioon

Meropeneemravi ajal võib otsene või kaudne Coombsi test muutuda positiivseks.

Kasutamine koos valproehappe/naatriumvalproaadi/valpromiidiga

Meropeneemi ja valproehappe/naatriumvalproaadi/valpromiidi samaaegne kasutamine ei ole soovitatav (vt lõik 4.5).

Lapsed

Meropeneemi on lubatud kasutada üle 3 kuu vanustel lastel. Olemasolevate piiratud andmete alusel ei ole leitud tõendeid ravimi kõrvaltoimete suurenenud riski esinemise kohta lastel. Kõik esitatud andmed kõrvaltoimete esinemise kohta on kooskõlas täiskasvanutel esinenud kõrvaltoimetega.

Meropenem Sun sisaldab naatriumi.

Meropenem Sun 500 mg süste- või infusioonilahuse pulber: See ravim sisaldab ligikaudu 2,0 milliekvivalenti naatriumi 500 mg annuse kohta, mida tuleb arvestada patsientide puhul, kes on kontrollitud naatriumisaldusega dieedil.

Meropenem Sun 1 g süste- või infusioonilahuse pulber: See ravim sisaldab ligikaudu 4,0 milliekvivalenti naatriumi 1 g annuse kohta, mida tuleb arvestada patsientide puhul, kes on kontrollitud naatriumisaldusega dieedil.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Teiste ravimitega, kui probenetsiid, ei ole spetsiaalseid koostoimeuuringuid läbi viidud. Probenetsiid konkureerib meropeneemiga aktiivse tubulaarse sekretsiooni osas ning vähendab seega meropeneemi renaalset ekskretsiooni, mille tulemuseks on meropeneemi eliminatsiooni poolväärtusaja pikenemine ja plasmakontsentratsiooni suurenemine. Meropeneemi ja probenetsiidi koosmanustamisel on vajalik ettevaatus.

Meropeneemi võimalikku toimet teiste ravimite valkudega seondumisele või metabolismile ei ole uuritud. Siiski on seondumus valkudega sedavõrd vähene, et selle mehhanismi kaudu ei ole koostoimed teiste ainetega ootuspärased.

Teatatud on valproehappe taseme langusest veres, kui seda manustatakse koos karbapeneemrühma ravimitega, mille tulemusel valproehappe tase võib ligikaudu kahe päeva jooksul langeda 60...100%. Languse kiire alguse ning ulatuse tõttu võib valproehappe/naatriumvalproaadi/valpromiidi manustamine koos karbapeneemrühma ravimitega olla raskesti juhitav ning seetõttu tuleb sellest hoiduda (vt lõik 4.4).

Suukaudsed antikoagulandid

Antibiootikumide samaaegne manustamine koos varfariiniga võib suurendada selle hüübimisvastast toimet. Palju on teatatud suukaudsete antikoagulantide, sealhulgas varfariini hüübimisvastase toime tugevnemisest patsientidel, kes saavad samal ajal antibakteriaalseid ravimeid. Risk võib erineda sõltuvalt kaasuvast infektsioonist, vanusest ja patsiendi üldseisundist, mistõttu on antibiootikumi panust INR (rahvusvaheline normaliseeritud suhe, *international normalised ratio*) väärtuse suurenemisse raske hinnata. Antibiootikumi ja suukaudse antikoagulandi samaaegsel manustamisel ja lühiajaliselt pärast seda on soovitatav INR sageli kontrollida.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Meropeneemi kasutamise kohta rasedatel naistel andmed puuduvad või on neid piiratud hulgal. Loomkatsed ei näita otsesest või kaudset kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Ettevaatusena on parem vältida meropeneemi kasutamist raseduse ajal.

Imetamine

On teatatud, et meropeneem eritub inimese rinnapiima väikeses koguses. Meropeneemi ei tohi kasutada imetavatel emadel, kui just potentsiaalne kasu emale ei õigusta potentsiaalselt riski lapsele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Toime kohta autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud. Siiski, autot juhtides või masinatega töötamisel tuleb arvestada sellega, et meropeneemi kasutamisel on teatatud peavalu, paresteesia ja krampide esinemisest.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

4872 patsiendi andmeil, kes olid ravi meropeneemiga saanud 5026 juhul, olid kõige sagedasemateks meropeneemiga seotud kõrvaltoimeteks kõhulahtisus (2,3%), nahalööve (1,4%), iiveldus/oksendamine (1,4%) ja süstekoha põletik (1,1%). Meropeneemiga seotud kõige sagedamini teatatud laboratoorsed kõrvaltoimed olid trombotsütoos (1,6%) ja maksaensüümide aktiivsuse tõus (1,5...4,3%).

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Alljärgnevas tabelis on loetletud kõik kõrvaltoimed organsüsteemi klassi ja esinemissageduse järgi: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\ 000$). Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed esitatud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 1

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoime
Infektsioonid ja infestatsioonid	Aeg-ajalt	Suuõõne ja vaginaalne kandidiaas
Vere ja lümfisüsteemi häired	Sage	Trombotsüteemia
	Aeg-ajalt	Eosinofiilia, trombotsütopeenia, leukopeenia, neutropeenia, agranulotsütoos, hemolüütiline aneemia
Immuunsüsteemi häired	Aeg-ajalt	Angioödeem, anafülaksia (vt lõigud 4.3 ja 4.4)
Närvisüsteemi häired	Sage	Peavalu
	Aeg-ajalt	Paresteesiad
	Harv	Krambid (vt lõik 4.4)
Seedetrakti häired	Sage	Kõhulahtisus, oksendamine, iiveldus, kõhuvalu
	Aeg-ajalt	Antibakteriaalse raviga seotud koliit (vt lõik 4.4)
Maksa ja sapiteede häired	Sage	Transaminaaside aktiivsuse suurenemine, vere alkaalse fosfataasi aktiivsuse suurenemine, vere laktaatdehüdrogenaasi sisalduse suurenemine
	Aeg-ajalt	Vere bilirubiinisalduse suurenemine
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Sage	Lööve, kihelus
	Aeg-ajalt	Urtikaaria, toksiline epidermaalne nekrolüüs, Stevensi-Johnsoni sündroom, <i>erythema multiforme</i>
	Teadmata	Ravimireaktsioon koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega (DRESS-sündroom)
Neerude ja kuseteede häired	Aeg-ajalt	Kreatiniini sisalduse suurenemine veres, urea sisalduse suurenemine veres
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Sage	Põletik, valu
	Aeg-ajalt	Tromboflebiit, valu süstekohal

Lapsed

Meropenemi on lubatud kasutada üle 3 kuu vanustel lastel. Olemasolevate piiratud andmete alusel ei ole leitud tõendeid ravimi kõrvaltoimete suurenenud riski esinemise kohta lastel. Kõik esitatud andmed kõrvaltoimete esinemise kohta on kooskõlas täiskasvanutel esinenud kõrvaltoimetega.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Neerukahjustusega patsientidel on võimalik suhteline üleannustamine, kui annust ei ole kohandatud vastavalt kirjeldusele lõigus 4.2. Turuletulekujärgne piiratud kogemus näitab, et üleannustamise korral tekkivad kõrvaltoimed vastavad oma profiililt lõigus 4.8 kirjeldatud kõrvaltoimetele, on üldiselt kerged ning taanduvad annuse vähendamisel või ravi katkestamisel. Tuleb kaaluda sümptomaatilist ravi.

Normaalse neerufunktsiooniga isikutel esineb kiire renaalne eliminatsioon.

Meropenem ja selle metaboliit on hemodialüüsitavad.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: antibakteriaalsed ained süsteemseks kasutamiseks, karbapeneemid
ATC-kood: J01DH02.

Toimemehhanism

Meropeneemi bakteritsiidne toime avaldub bakteriraku seina sünteesi pärssimises grampositiivsetel ning gramnegatiivsetel bakteritel, seondudes penitsilliiniga seonduvate valkudega (PBP).

Farmakokineetiline/farmakodünaamiline (FK/FD) seos

Sarnaselt teistele beetalaktaamantibiootikumidele on näidatud, et aeg, mil meropeneemi kontsentratsioon ületab minimaalse inhibeeriva kontsentratsiooni (MIC) ($T > MIC$), korreleerub kõige paremini efektiivsusega. Prekliinilistes mudelites oli meropeneem aktiivne, kui kontsentratsioon plasmas ületas haigustekitajate MIC ligikaudu 40% annustamisintervalli ajast. Seda eesmärki kliinilistes tingimustes seatud ei ole.

Resistentsuse mehhanism

Meropeneemi mõjutavad resistentsuse mehhanismid on järgmised: 1) gramnegatiivsete bakterite välismembraani vähenenud läbilaskvus (poriinide sünteesi vähenemise tõttu); 2) sihtmärk-PBP-de afiinsuse vähenemine; 3) väljavoolupumba koostisosade avaldumise tõus; 4) beetalaktamaaside tootmine, mis võivad karbapeneeme hüdrolüüsida.

Euroopa Liidus on teatatud karbapeneemresistentsetest haigustekitajatest põhjustatud infektsioonide kohalikest puhangutest.

Meropeneemil ja kinolooni, aminoglükosiidi, makroliidi ja tetratsükliini rühma ravimitel ei ole ristuvat resistentsust sihtmärkvalkude osas. Mikroorganismid võivad siiski üles näidata resistentsust enam kui ühe antibakteriaalse ravimrühma suhtes, kui tabatud toimemehhanismide hulka kuuluvad läbilaskvuse kadumine teatud osakeste suhtes ja/või väljavoolupump (väljavoolupumbad).

Murdepunktid

Allpool on toodud Antimikroobse Tundlikkuse Euroopa Analüüsikomitee (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*, EUCAST) MIC testide kliinilised murdepunktid. EUCAST'i kliinilised MIC murdepunktid meropeneemi kohta (2013-02-11, v 3.1)

Haigustekitaja	Tundlik (T) (mg/l)	Resistentne (R) (mg/l)
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 2	> 8
<i>Pseudomonas</i> spp	≤ 2	> 8
<i>Acinetobacter</i> spp	≤ 2	> 8
A, B, C ja G-rühma <i>Streptococcus</i>	märkus 6	märkus 6
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹	≤ 2	> 2
<i>Viridans</i> rühma streptokokid ²	< 2	> 2
<i>Enterococcus</i> spp	--	--
<i>Staphylococcus</i> spp	märkus 3	märkus 3
<i>Haemophilus influenzae</i> ^{1,2} ja <i>Moraxella catarrhalis</i> ²	≤ 2	> 2
<i>Neisseria meningitidis</i> ^{2,3,4}	$\leq 0,25$	$> 0,25$
Grampositiivsed anaeroobid, v.a. <i>Clostridium difficile</i>	≤ 2	> 8
<i>Listeria monocytogenes</i>	$\leq 0,25$	$> 0,25$
Gramnegatiivsed anaeroobid	≤ 2	> 8
Liigiga mitteseotud MIC väärtused	≤ 2	> 8

¹ *Streptococcus pneumoniae* ja *Haemophilus influenzae* põhjustatud meningiidi korral on meropeneemi MIC

murdepunktiks 0,25/ mg/l (tundlik) ja 1 mg/l (resistentne).

² Haigustekitajate isolaate, mille MIC väärtused asuvad kõrgemal tundliku väärtuse murdepunktist, on vähe või ei ole nendest veel teatatud. Kõigi selliste isoleeritud haigustekitajate ja nende antibiogrammi määramist tuleb korrata ning kui tulemus on tõestatud, saata haigustekitaja analüüsimiseks referentslaborisse. Kuni kliinilise ravivastuse tõendite saamiseni patsientidel, kellel tõestatud esineb haigustekitaja, mille MIC väärtus on kõrgem kui hetkel kehtiv resistentsuse murdepunkt tuleb haigustekitajat käsitleda kui resistentset.

³ Stafülokokkide tundlikkus karbapeneemidesuhtes on tuletatud tundlikkusest tsefoksitiinisuhtes.

⁴ Murdepunktid kehtivad ainult meningiidi korral.

⁵ Liigiga mitteseotud väärtuste murdepunktid on tuletatud peamiselt FK/FD andmetest ning ei sõltu MIC jaotumusest eri liikide puhul. Need on kasutamiseks ainult ilma spetsiifilise murdepunktita organismide puhul. Liigiga mitteseotud väärtuste murdepunktid põhinevad järgmistel annustel: EUCAST'i murdepunktid põhinevad minimaalsel meropenemi annusel 1000 mg 3 korda ööpäevas veenisiseselt 30 minuti jooksul. I/R murdepunkt põhineb raskete infektsioonide korral kasutataval annusel 2 g 3 korda ööpäevas.

⁶ Streptokoki A, B, C ja G-rühma tundlikkus beetalaktaamidesuhtes on tuletatud tundlikkusest penitsilliini suhtes.

-- Tundlikkuse määramist ei soovitata, kuna selle liigi puhul ravi meropenemiga ei rakendata.

On võimalik, et isolaatidest teatakse kui resistentsetest ilma eelneva testimiseta.

Omandatud resistentsuse levimus võib varieeruda piirkonniti ning ajati valitud liikidel, mistõttu on soovitatav kohapealset resistentsust puudutav teave, eriti raskete infektsioonide ravimisel. Vajadusel tuleb otsida spetsialisti abi, kui resistentsuse kohalik levimus muudab ravimkasutuse ühe või teise infektsiooni korral küsitavaks.

Järgnev haigustekitajate tabel on koostatud lähtuvalt kliinilisest kogemusest ja ravijuhistest.

Üldjuhul tundlikud liigid

Grampositiivsed aeroobid

Enterococcus faecalis

Staphylococcus aureus (metitsilliintundlik)[‡]

Staphylococcus liigid (metitsilliintundlik), kaasa arvatud *Staphylococcus epidermidis*

Streptococcus agalactiae (B rühm)

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

Streptococcus pneumoniae

Streptococcus pyogenes (A rühm)

Gramnegatiivsed aeroobid

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

Grampositiivsed anaeroobid

Clostridium perfringens

Peptoniphilus asaccharolyticus

Peptostreptococcus liigid (kaasa arvatud *P. micros*, *P. anaerobius*, *P. magnus*)

Gramnegatiivsed anaeroobid

Bacteroides caccae
Bacteroides fragilis rühm
Prevotella bivia
Prevotella disiens

Liigid, mille puhul omandatud resistentsus võib olla probleem

Grampositiivsed aeroobid
Enterococcus faecium

Gramnegatiivsed aeroobid

Acinetobacter liigid
Burkholderia cepacia
Pseudomonas aeruginosa

Loomupärase resistentsusega liigid

Gramnegatiivsed aeroobid
Stenotrophomonas maltophilia
Legionella liigid

Teised mikroorganismid

Chlamydophila pneumoniae
Chlamydophila psittaci
Coxiella burnetii
Mycoplasma pneumoniae

^s Loomupärase vahepealse tundlikkusega liigid

[£] Kõik metitsilliinresistentsed stafülokokid on resistentsed meropeneemile

[†] Resistentsuse tase $\geq 50\%$ ühes või mitmes EL riigis.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Tervetel isikutel on keskmine eliminatsiooni poolväärtusaeg ligikaudu 1 tund; keskmine jaotusruumala ligikaudu 0,25 l/kg (11...27 l) ning keskmine kliirens 287 ml/min 250 mg annuse juures, langedes tasemele 205 ml/min 2 g annuse juures. 30 minuti jooksul infundeeritud 500, 1000 ja 2000 mg annuste juures on keskmised C_{max} väärtused vastavalt ligikaudu 23, 49 ja 115 mikrogrammi/ml ning keskmised AUC väärtused vastavalt 39,3, 62,3 ja 153 mikrogrammi.h/ml. Pärast 5-minutilist infusiooni on 500 ja 1000 mg annuste C_{max} väärtused vastavalt 52 ja 112 mikrogrammi/ml. Meropeneem ei kuhju, kui normaalse neerufunktsiooniga isikutele manustatakse iga 8 tunni järel korduvaid annuseid.

12 patsiendiga läbiviidud uuringus, milles 1000 mg meropeneemi manustati operatsioonijärgselt iga 8 tunni järel kõhuõone infektsioonide tõttu, ilmnes, et C_{max} ja poolväärtusaeg olid võrreldavad tervete isikute vastavate väärtustega, kuid jaotusruumala oli suurem kui 27 l.

Jaotumine

Meropeneemi keskmine seonduvus plasmavalkudega oli ligikaudu 2% ning see ei sõltunud kontentratsioonist. Pärast kiiret manustamist (kuni 5 minutit) on farmakokineetika bieksponeentsiaalne, kuid see väheneb pärast 30-minutilist infusiooni. Meropeneem penetreerub hästi enamikesse kehavedelikesse ning kudedesse, sealhulgas kopsudesse, bronhisekreeti, sappi, seljaajuvedelikku, günekoloogilistesse kudedesse, nahka, sidekirmetesse, lihastesse ja peritoneaaleksudaati.

Biotransformatsioon

Meropeneem lõhustub beetalaktaamtuuma hüdrolüüsil, moodustades mikrobioloogiliselt inaktiivse metaboliidi. *In vitro* on meropeneemi tundlikkus inimese dehüdropeptidaas-I-ga (DHP-I) seotud hüdrolüüsile langenud, võrreldes imipeneemiga ja puudub vajadus manustada samaaegselt DHP-I inhibiitorit.

Eritumine

Meropeneem eemaldatakse peamiselt muutumatul kujul neerude kaudu; ligikaudu 70% (50...75%) annusest eritub muutumatul kujul 12 tunni jooksul. Lisaks eritub 28% mikrobioloogiliselt inaktiivse metaboliidina. Väljaheitega eritub vaid ligikaudu 2% annusest. Renaaalse kliirensi ja probenetsiidi toime mõõtmise näitab, et meropeneem läbib nii filtratsiooni kui tubulaarse sekretsiooni.

Neerukahjustus

Neerukahjustus põhjustab meropeneemi plasma AUC kõvera tõusu ja poolväärtusaja pikenemise. Keskmise raskusega neerukahjustusega patsientidel (ClCr 33...74 ml/min) ilmnes AUC 2,4-kordne suurenemine, raske neerukahjustuse korral (ClCr 4...23 ml/min) 5-kordne suurenemine ja hemodialüüsi patsientidel (ClCr < 2 ml/min) 10-kordne suurenemine tervete isikutega võrreldes (ClCr > 80 ml/min). Mikrobioloogiliselt inaktiivse avatud tuumaga metaboliidi AUC kõver oli samuti märgatavalt tõusnud neerukahjustusega patsientidel. Keskmise raskusega ja raske neerukahjustusega patsientidel on soovitatav annust kohandada (vt lõik 4.2).

Meropeneem on hemodialüüsiv, kusjuures hemodialüüsil on kliirens ligikaudu 4 korda kiirem kui anuurilistel patsientidel.

Maksakahjustus

Alkohoolse tsirroosiga patsientide uuringus ei leitud pärast korduvaid annuseid maksahaiguse mõju meropeneemi farmakokineetikale.

Täiskasvanud patsiendid

Patsientidel läbiviidud farmakokineetilistes uuringutes ei ole ilmnenud olulisi farmakokineetilisi erinevusi patsientide ja tervete isikute vahel, kellel oli võrdväärne neerufunktsioon. 79 kõhuõõne infektsiooni või kopsupõletikuga patsiendi populatsioonimudeli analüüsil leiti tsentraalse ruumala sõltuvus kehakaalust ja kliirensi sõltuvus kreatiniini kliirensist ja vanusest.

Lapsed

Infektsiooniga väikelastel ja lastel, kellel kasutati annuseid 10, 20 ja 40 mg/kg, ilmnemiseid farmakokineetilisel C_{max} väärtused, mis võrdsid ligikaudu vastavate C_{max} väärtustega 500, 1000 ja 2000 mg annuste kasutamisel täiskasvanutel. Sarnaselt täiskasvanutega ilmnemiseid ühtlane farmakokineetika annuste ja poolväärtusaegade osas, välja arvatud noorimas lasterühmas (< 6-kuused, $t_{1/2}$ 1,6 tundi). Keskmised meropeneemi kliirensi väärtused olid 5,8 ml/min/kg (6...12-aastased), 6,2 ml/min/kg (2...5-aastased), 5,3 ml/min/kg (6...23-kuused) ja 4,3 ml/min/kg (2...5-kuused). Ligikaudu 60% annusest eritub uriiniga 12 tunni jooksul meropeneemi kujul, 12% metaboliidi kujul. Meningiiti põdevatel lastel moodustavad meropeneemi kontsentratsioonid seljaajuvedelikus ligikaudu 20% samaaegsest plasma tasemest, kuigi esinevad olulised isikutevahelised erinevused.

Meropeneemi farmakokineetika uuringutes vastsündinutel, kes vajavad infektsioonivastast ravi, ilmnemiseid kronoloogiliselt vanematel või pikema gestatsiooniajaga vastsündinutel parem kliirens, keskmine poolväärtusaeg oli 2,9 tundi. Monte Carlo simulatsioonil, mis põhines populatsiooni PK mudelil, leiti, et 95% enneaegsetest ning 91% ajalisel sündinud vastsündinutest, kellele manustati annust 20 mg/kg iga 8 tunni järel, tõusis 60% $T > MIC$ *P. aeruginosa* korral.

Eakad

Tervetel eakatel isikutel (65...80 aastased) läbiviidud farmakokineetilistel uuringutel on leitud plasmakliirensi vähenemist, mis korreleerus vanusega seotud kreatiniini kliirensi vähenemise ja mitterenaaalse kliirensi kergema vähenemisega. Eakatel patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik, välja arvatud keskmise raskusega ja raske neerukahjustuse korral (vt lõik 4.2).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Loomkatsetes ilmneb, et meropeneem on neerude poolt hästi talutav. Neerude tubulaarsed kahjustused olid hiirtel ja koertel histoloogiliselt jälgitavad alles 2000 mg/kg ja suuremate üksikannuste juures ning ahvidel 7-päevases uuringus annuse juures 500 mg/kg.

Meropeneem on kesknärvisüsteemi poolt üldiselt hästi talutav. Ägeda toksilisuse uuringutes närilistel täheldati toimet annuste juures, mis ületavad 1000 mg/kg.

Intravenoosel manustamisel on närilistel meropeneemi LD₅₀ suurem kui 2000 mg/kg.

Kuni 6-kuulistest korduvannuse uuringutes leiti ainult kergeid kõrvaltoimeid, sh erütrotsüütide mõõtmete vähenemine koertel.

Ravimi võimalik mutageensus ei leidnud tavapärasest uuringusarjas tõestust; rottidel annusega kuni 750 mg/kg ja ahvidel annusega kuni 360 mg/kg läbiviidud uuringutes ei ilmnenud tõendeid reproduktsioonitoksilisuse kohta.

Ahvidel annusega 500 mg/kg läbiviidud eeluuringus leidis tõestust iseeneslike abortide esinemissageduse suurenemine.

Puuduvad tõendid, et noored isendid oleksid meropeneemi suhtes tundlikumad kui täiskasvanud loomad. Loomkatsetes oli intravenoosse ravimvormi talutavus hea.

Meropeneemi ainsa metaboliidi toksilisuse profiil on loomkatsetes sarnane.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Meropenem Sun, 500 mg süste-/infusioonilahuse pulber: veevaba naatriumkarbonaat. Meropenem Sun, 1 g süste-/infusioonilahuse pulber: veevaba naatriumkarbonaat.

6.2 Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat.

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist:

Intravenoosseks süsteks või infusiooniks valmistatud lahused tuleb otsekohe ära kasutada.

Ajavahemik lahustamise alguse ning veenisisesest süstest või infusiooni lõppemise vahel ei tohi olla pikem kui üks tund.

6.4 Säilitamise eritingimused

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmist vt lõik 6.3.

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

Manustamiskõlblikuks muudetud lahust mitte lasta külmuda.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Meropenem Sun, 500 mg:

Üks 30 ml läbipaistev I tüüpi klaasist viaal, millel on 20 mm hall bromobutüülkummist kork ja äratõmmatavad tihendid (polüpropüleenist ketas alumiiniumist kaanel), pappkarbis.

Meropenem Sun, 1 g:

Üks 40 ml läbipaistev I tüüpi klaasist viaal, millel on 20 mm hall bromobutüülkummist kork ja äratõmmatavad tihendid (polüpropüleenist ketas alumiiniumist kaanel), pappkarbis.

See ravimpreparaat on saadaval pakendis, mis sisaldab 1 või 10 viaali.
Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Süste

Veenisisese boolussüstena manustatava meropenem tuleb lahjendada steriilse süsteveega lõpliku kontsentratsioonini 50mg/ml.

Infusioon

Intravenoosse infusiooni valmistamiseks võib meropenemi viaalid lahustada vahetult 9mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi või 50mg/ml (5%) glükoosi infusioonilahuses lõpliku kontsentratsioonini 1 kuni 20mg/ml.

Iga viaal on ainult ühekordseks kasutamiseks.

Lahuse valmistamisel ja manustamisel tuleb järgida standardseid aseptilisi protseduure.

Lahust tuleb enne kasutamist loksutada.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

SUN Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
Hoofddorp, 2132 JH
Holland

8. MÜÜGILOA NUMBRID

Meropenem Sun, 500 mg: 724910
Meropenem Sun, 1 g: 725010

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 20.12.2010
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 28.06.2013

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

oktoober 2017