

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Meropenem Kabi 500 mg, süste-/infusioonilahuse pulber
Meropenem Kabi 1000 mg, süste-/infusioonilahuse pulber

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Meropenem Kabi 500 mg, süste-/infusioonilahuse pulber

Üks viaal/pudel sisaldab meropenemtrihüdraati koguses, mis vastab 500 mg veevabale meropenemile.

Meropenem Kabi 1000 mg, süste-/infusioonilahuse pulber

Üks viaal/pudel sisaldab meropenemtrihüdraati koguses, mis vastab 1000 mg veevabale meropenemile.

INN. *Meropenemum*

Teadaolevat toimet omav abiaine

500 mg: Üks viaal/pudel sisaldab 1,96 mmol (45,13 mg) naatriumi.

1000 mg: Üks viaal/pudel sisaldab 3,92 mmol (90,25 mg) naatriumi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süste-/infusioonilahuse pulber.

Valge või helekollane pulber.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Meropenem on näidustatud järgmiste infektsioonide raviks täiskasvanutel ja üle 3-kuustel lastel (vt lõigud 4.4 ja 5.1):

- raske pneumoonia, 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 patsientidel, kellel baktereemia on seotud või tõenäoliselt seotud ükskõik millise ülalnimetatud infektsiooniga.

Meropenemi võib kasutada neutropeeniaga patsientidel raviks arvatavalt bakteriaalsest infektsioonist tingitud palaviku korral.

Antibakteriaalsete ravimite määramisel ja kasutamisel tuleb järgida kohalikke kehtivaid juhendeid.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Allolevates tabelites 1 ja 2 on toodud üldised annustamissoovitused.

Manustatav meropenemi annus ja ravi kestus määratakse vastavalt ravitava infektsiooni tüübile ja raskusele ning ravivastusele.

Teatud tüüpi infektsioonide, näiteks vähemtundlike bakteriliikide (nt *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp) poolt põhjustatud või väga raskete infektsioonide korral võib olla eriti kohane 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).

Tabel 1

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 |

Meropenemi 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 toetamaks 2 g annuse manustamist täiskasvanutele intravenoosse boolussüstena.

Neerukahjustus

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

Tabel 2

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

Meropenem on hemodialüüsitarv ja hemofiltreeritav. Vajaminev 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 3:

Tabel 3

| Infektsioon | Iga 8 tunni järel manustatav annus |
|--|---|
| Raske kopsupõletik, kaasa arvatud haiglatekkene ja ventilaatorpneumoonia | 10 või 20 mg/kg |
| Bronhopulmonaalsed 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.

Manustamisviis

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 veenisisesel boolussüstena.

Ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmise/lahjendamise 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, Acinetobacter spp resistentsus
Enterobacteriaceae, Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter spp peneem-resistentsus varieerub Euroopa Liidus. Arstid peavad arvestama nende bakterite kohaliku peneem-resistentsuse esinemissagedusega.

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. Meropeneemi saavatel patsientidel on teatatud rasketest nahareaktsioonidest, nagu Stevensi-Johnsoni sündroom (SJS), toksiline epidermaalnekroolüüs (TEN), eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimireaktsioon (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS), multiformne erüteem (*erythema multiforme*, EM) ja äge generaliseerunud eksantematoosne pustuloos (*acute generalised exanthematous pustulosis*, AGEP) (vt lõik 4.8). Kui ilmnevad neile reaktsioonidele viitavad nähud ja sümptomid, tuleb meropeneemi kasutamine kohe lõpetada ning kaaluda alternatiivset ravi.

Antibiootikumidega 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 ravi ajal meropeneemiga või pärast seda tekib kõhulahtisus (vt lõik 4.8). Tuleb kaaluda meropeneemi ravi katkestamist ning *Clostridium difficile* spetsiifilise ravi alustamist. Peristaltikat pärssivaid ravimeid ei tohi kasutada.

Krambihood

Ravi ajal karbapeneemide, sealhulgas meropeneemiga on harva teatatud krambihoogudest (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: teadaolevate maksahäirete korral tuleb ravi ajal meropeneemiga jälgida maksafunktsiooni. Annuse kohandamine ei ole vajalik (vt lõik 4.2).

Otsese antiglobuliini testi (Coombsi test) serokonversioon

Ravi ajal meropeneemiga võib otsene või kaudne Coombsi test muutuda positiivseks.

Valproehappe/naatriumvalproaadi/valpromiidi samaaegne kasutamine

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

Meropenem Kabi sisaldab naatriumi.

Meropenem Kabi 500 mg: ravim sisaldab ligikaudu 45,13 mg naatriumi viaalis/pudelis, mis on võrdne 2,3%-ga WHO poolt soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpäevasest kogusest täiskasvanutel, s.o 2 g.

Meropenem Kabi 1000 mg: ravim sisaldab ligikaudu 90,25 mg naatriumi viaalis/pudelis, mis on võrdne 4,5%-ga WHO poolt soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpäevasest kogusest täiskasvanutel, s.o 2 g.

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 seonduvus 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 ravimiga 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.

Lapsed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

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

Imetamine

On teatatud, et meropeneem eritub väikeses koguses inimese rinnapiima. Meropeneemi ei tohi kasutada last rinnaga toitvatel naistel, välja arvatud juhul kui võimalik kasu emale kaalub üles võimaliku riski lapsele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Toime kohta autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud. Autot juhtides või masinaid käsitsedes tuleb siiski arvestada, et seoses meropeneemi kasutamisega on teatatud peavalust, paresteesiast ja krampidest.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

4872 patsiendi andmeil, kellest 5026 olid saanud ravi meropeneemiga, olid kõige sagedasemateks meropeneemiga seotud kõrvaltoimeteks kõhulahtisus (2,3%), nahalööve (1,4%), iiveldus/oksendamise

(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 tabelkokkuvõte

Alljärgnevas tabelis 4 on loetletud kõik kõrvaltoimed organsüsteemi 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 ($< 1/10\ 000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed esitatud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 4

| Organsüsteemi klass | Esinemissagedus | Kõrvaltoime |
|---|------------------------|--|
| Infektsioonid ja infestatsioonid | Aeg-ajalt | Suuõõne ja vaginaalne kandidiaas |
| Vere ja lümfisüsteemi häired | Sage | Trombotsüteemia |
| | Aeg-ajalt | Agranulotsütoos, hemolüütiline aneemia, trombotsütopeenia, neutropeenia, leukopeenia, eosinofiilia |
| Immuunsüsteemi häired | Aeg-ajalt | Anafülaksia (vt lõigud 4.3 ja 4.4), angioödeem |
| Pühhiaatrilised häired | Harv | Delirium |
| Närvisüsteemi häired | Sage | Peavalu |
| | Aeg-ajalt | Paresteesiad |
| | Harv | Krambid (vt lõik 4.4) |
| Seedetrakti häired | Sage | Kõhulahtisus, kõhuvalu, oksendamine, iiveldus |
| | 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 aktiivsuse suurenemine |
| | Aeg-ajalt | Vere bilirubiinisalduse suurenemine |
| Naha ja nahaaluskoe kahjustused | Sage | Lööve, kihelus |
| | Aeg-ajalt | Toksiline epidermaalne nekrolüüs, Stevensi-Johnsoni sündroom, multiformne erüteem (vt lõik 4.4), urtikaaria |
| | Teadmata | Ravimist tingitud reaktsioon koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega, äge generaliseerunud eksantematoosne pustuloos (vt lõik 4.4) |
| Neerude ja kuseteede häired | Aeg-ajalt | Kreatiini sisalduse suurenemine veres, urea sisalduse suurenemine veres |
| Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid | Sage | Põletik, valu |
| | Aeg-ajalt | Tromboflebiit, valu süstekohal |

Lapsed

Meropenem Kabi't võib kasutada üle 3 kuu vanustel lastel. Piiratud olemasolevate andmete alusel puuduvad tõendid mis tahes kõrvaltoimete riski suurenemise kohta lastel. Kõik lastel esinenud kõrvaltoimed ühtivad täiskasvanutel täheldatutega.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada 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.

Meropeneem 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).

Farmakokineetilised/farmakodünaamilised (FK/FD) toimed

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) eesmärk-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 eesmärkvalkude 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.

Tabel 5**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> | ≤ 2 | > 8 |
| <i>Acinetobacter</i> | ≤ 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> ^{2,4} | ≤ 0,25 | > 0,25 |
| Grampositiivsed anaeroobid, v.a <i>Clostridium difficile</i> | ≤ 2 | > 8 |
| Gramnegatiivsed anaeroobid | ≤ 2 | > 8 |
| <i>Listeria monocytogenes</i> | ≤ 0,25 | > 0,25 |
| Liigiga mitteseotud MIC väärtused ⁵ | ≤ 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 väga vähe või ei ole nendest veel teatatud. Kõigi selliste isoleeritud haigustekitajate ja nende antibiogrammi määramist tuleb korrata ning kui tulemus on tõestatud, saata haigustekitaja analüüsiks 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 karbapeneemide suhtes on tuletatud tundlikkusest tsefoksitiini suhtes.

⁴ Murdepunktid kehtivad ainult meningiidi korral.

⁵ Liigiga mitteseotud väärtuste murdepunktid on tuletatud kasutades FK/FD andmeid 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 meropeneemi annusel 1000 mg 3 korda ööpäevas veenisiseselt 30 minuti jooksul. I/R murdepunkt põhineb raskete infektsioonide korral kasutataval annusel 2 g 3 korda ööpäevas.

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

-- Tundlikkuse määramist ei soovitata, kuna selle liigi puhul ravi meropeneemiga ei rakendata. On võimalik, et isolaatidest teatatakse 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^s

Staphylococcus aureus (metitsilliintundlik)^f

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^{s†}

Gramnegatiivsed aeroobid

Acinetobacter liigid
Burkholderia cepacia
Pseudomonas aeruginosa

Loomupärase resistentsusega liigid

Gramnegatiivsed aeroobid

Stenotrophomonas maltophilia
Legionella liigid

Teised mikroorganismid

Chlamydia pneumoniae
Chlamydia psittaci
Coxiella burnetii
Mycoplasma pneumoniae

^s Loomupärase vahepealse tundlikkusega liigid

[‡] Kõik metitsilliin-resistentsed stafülokokid on resistentsed meropeneemile

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

Malleus ja melioidoos: Meropeneemi kasutamine inimestel põhineb *B. mallei* ja *B. pseudomallei* *in vitro* saadud tundlikkusandmetel ning piiratud andmetel inimese kohta. Malleuse ja melioidoosi ravi määravatel arstidel tuleb juhendada riiklikest ja/või rahvusvahelistest konsensusdokumentidest.

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 läbi viidud uuringus, milles 1000 mg meropeneemi manustati operatsioonijärgselt iga 8 tunni järel kõhuõõne infektsioonide tõttu, ilmnas, et C_{max} ja poolväärtusaeg olid võrreldavad tervete isikute vastavate väärtustega, kuid jaotusruumala oli suurem – 27 l.

Jaotumine

Meropeneemi keskmine seonduvus plasmavalkudega oli ligikaudu 2% ning see ei sõltunud kontentratsioonist. Pärast kiiret manustamist (kuni 5 minutit) on farmakokineetika bieksponentsiaalne, 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 beetalaktaamringi hüdrolüüsil, moodustades mikrobioloogiliselt inaktiivse metaboliidi. *In vitro* on langenud meropeneemi tundlikkus inimese dehüdropeptidaas-I-ga (DHP-I) seotud hüdrolüüsile 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.

Neerupuudulikkus

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

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

Maksapuudulikkus

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

Täiskasvanud patsiendid

Patsientidel läbi viidud farmakokineetilistes uuringutes ei ole ilmnunud olulisi farmakokineetilisi erinevusi võrdse neerufunktsiooniga patsientide ja tervete isikute vahel. 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, ilmnesid farmakokineetilisel C_{max} väärtused, mis võrdusid ligikaudu vastavate C_{max} väärtustega 500, 1000 ja 2000 mg annuste kasutamisel täiskasvanutel.

Sarnaselt täiskasvanutega ilmnes 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 vastsündinuil, kes vajavad infektsioonivastast ravi, ilmnes kronoloogiliselt vanematel või pikema gestatsiooni pikkusega vastsündinutel parem kliirens, keskmine poolväärtusaeg oli 2,9 tundi. Monte Carlo simulatsioonil, mis põhines populatsiooni PK mudelil, leiti, et 95% enneaegsetest ning 91% ajalisel sünninud 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) läbi viidud farmakokineetilistel uuringutel on leitud plasmakliirensi vähenemist, mis korreleerus vanusega seotud kreatiniini kliirensi vähenemise ja mitterenaalse kliirensi kergema vähenemisega. Eakatel patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik, välja arvatud mõõduka 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 LD_{50} suurem kui 2000 mg/kg.

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

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

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

Naatriumkarbonaat.

6.2 Sobimatus

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

6.3 Kõlblikkusaeg

20 ml viaalid: 4 aastat

50 ja 100 ml pudelid: 3 aastat

Manustamiskõlblikuks muutmise järgselt:

Manustamine intravenoosse boolussüstena

Intravenoosse boolussüste lahuse valmistamiseks tuleb ravimpreparaat lahustada süsteveega lõpliku kontsentratsioonini 50 mg/ml. Boolussüsteks valmistatud lahuse kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 3 tunni jooksul temperatuuril kuni 25°C või 12 tunni jooksul külmkapi tingimustes (2°C...8°C).

Kui pakendi avamise/preparaadi manustamiskõlblikuks muutmise/lahjendamise meetodid ei välista mikrobioloogilise saastatuse ohtu, tuleb ravim kohe ära kasutada.

Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja.

Manustamine intravenoosse infusioonina

Intravenoosse infusioonilahuse valmistamiseks tuleb ravimpreparaat lahustada kas 0,9% naatriumkloriidi infusioonilahusega või 5% glükoosi infusioonilahusega lõpliku kontsentratsioonini 1...20 mg/ml. 0,9% naatriumkloriidi lahusega valmistatud infusioonilahuse kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 3 tunni jooksul temperatuuril kuni 25°C või 24 tunni jooksul külmkapi tingimustes (2°C...8°C).

5% glükoosilahusega valmistatud infusioonilahuse kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 1 tunni jooksul temperatuuril 25°C või 8 tunni jooksul temperatuuril 2°C...8°C.

Kui pakendi avamise/preparaadi manustamiskõlblikuks muutmise/lahjendamise meetodid ei välista mikrobioloogilise saastatuse ohtu, tuleb ravim kohe ära kasutada.

Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja.

Manustamiskõlblikuks muudetud lahustel ei tohi lasta külmuda.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

Mitte lasta külmuda.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmist/lahjendamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Meropenem Kabi 500 mg, süste-/infusioonilahuse pulber

20 ml klaasist viaalid ja 100 ml värvitust klaasist pudelid, mis on suletud bromobutüülkummist korgiga ja kaetud alumiiniumist kaanega.

Meropenem Kabi 1000 mg, süste-/infusioonilahuse pulber

20 ml klaasist viaalid, 50 ml ja 100 ml värvitust klaasist pudelid, mis on suletud bromobutüülkummist korgiga ja kaetud alumiiniumist kaanega.

Pakendites 1 või 10 viaali/pudelit.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Süste

Veenisisese boolussüstena manustatava meropeneemi valmistamiseks tuleb kasutada steriilset süstevett.

Infusioon

Intravenoosse infusiooni valmistamiseks võib meropeneemi viaalid/pudelid lahustada vahetult infusiooniks mõeldud 0,9% naatriumkloriidi lahuses või 5% glükoosilahuses.

Iga viaal/pudel 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

Fresenius Kabi Polska Sp.zo.o.

Al. Jerozolimskie 134

02-305 Warszawa

Poola

8. MÜÜGILOA NUMBRID

500 mg: 696910

1000 mg: 696810

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 31.08.2010

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 26.04.2013

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

August 2020