

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Meropenem Actavis, 1 g süste-/ infusioonilahuse pulber

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga viaal sisaldab 1140 mg meropeneemtrihüdraati, mis vastab 1000 mg meropeneemile.

Teadaolevat toimet omav abiaine: Iga viaal sisaldab 3,9 mmol naatriumi (90 mg).

INN. *Meropenemum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süste- või infusioonilahuse pulber.

Valge kuni kergelt kollakas 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 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 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

Annustamine

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 ravimisel 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 annustamine täiendavalt veelkord läbi mõelda (vt allpool).

Ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmise juhised vt lõik 6.6.

Täiskasvanud ja noorukid

Infektsioon	Iga 8 tunni järel manustatav annus
Raske pneumoonia, kaasa arvatud haiglatekkene ja ventilaatorpneumoonia	500 mg või 1 g
Bronhopulmonaalsed infektsioonid tsüstilise fibroosi korral	2 g
Kuseteede tuisistunud infektsioonid	500 mg või 1 g
Kõhuõõne tuisistunud infektsioonid	500 mg või 1 g
Sünnitusaegsed ja –järgsed infektsioonid	500 mg või 1 g
Naha ja pehmete kudede tuisistunud 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 toetamaks 2 g annuse manustamist täiskasvanutele intravenoosse boolussüstena.

Neerukahjustus

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

Kreatiniini kliirens (ml/min)	Annus (põhineb “ühik-annuse” vahemikul 500 mg või 1 g või 2 g, vt ülaltoodud tabel)	Sagedus
26...50	üks ühik-annus	iga 12 tunni järel
10...25	pool ühik-annusest	iga 12 tunni järel
<10	pool ühik-annusest	iga 24 tunni järel

Meropeneem eritub hemodialüüsi ja hemofiltratsiooni ajal. 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).

Annustamine eakatele

Eakatel patsientidel, kellel on normaalne neerufunktsioon või kreatiniini kliirens on üle 50 ml/min, ei ole annust vaja korrigeerida.

Lapsed

Lapsed vanuses alla 3 kuu

Meropeneemi ohutuse ja efektiivsuse andmed alla 3 kuu vanuste laste kohta on ebapiisavad ning optimaalset annustamisskeemi ei ole kindlaks tehtud. Piiratud farmakokineetilised andmed viitavad siiski, 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 pneumoonia, kaasa arvatud haiglatekkene ja ventilaatorpneumoonia;	10 või 20 mg/kg
Bronhopulmonaalsed infektsioonid tsüstilise fibroosi korral	40 mg/kg
Kuseteede 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
Ravi palavikuga neutropeeniaga haigetel	20 mg/kg

Lapsed kehakaaluga üle 50 kg

Manustada täiskasvanu annus.

Kogemused neerukahjustusega lastega puuduvad.

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 veenisisesse boolussüstena.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

Ülitundlikkus mistahes teise karbapeneemrühma antibakteriaalse ravimi suhtes.

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

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Valiku langetamisel patsiendi ravimiseks meropeneemiga tuleb arvestada karbapeneemrühma antibiootikumi sobivust ning selliseid tegureid, nagu infektsiooni raskusaste, resistentsus teistele sobivatele antibakteriaalsetele ravimitele ning risk, et tegemist võib olla karbapeneemresistentsete bakteritega.

Bakteriide *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.

Antibiootikumraviga seotud koliit

Antibiootikumraviga 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 koos kolestaasi ja tsütolüüsiga) (vt lõik 4.8).

Kasutamine maksahaigusega patsientidel: olemasolevate maksahäirete korral tuleb ravi ajal meropeneemiga jälgida maksafunktsiooni. Annuse korrigeerimine ei ole vajalik (vt lõik 4.2).

Coombsi test

Meropeneemravi ajal võib otsene või kaudne Coombsi test osutada positiivseks.

Meropeneem ja valproehape/naatriumvalproaat/valpromiid

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

Meropenem Actavis sisaldab naatriumi

See ravim sisaldab 90 mg naatriumi ühe viaali kohta, mis vastab 4,5%-le WHO soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpäevasest kogusest täiskasvanul, s.o 2 g. Selle ravimi maksimaalne ööpäevane annus vastab 27%-le WHO soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpäevasest kogusest. Sellega tuleb arvestada madala naatriumisaldusega dieedil olevate patsientide puhul.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

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

Meropeneemi võimalikku toimet teiste ravimite valkudega seondumisele või metabolismile ei ole uuritud. Valkudega seonduvus on siiski niivõrd vähene, et selle mehhanismi kaudu ei ole koostoimeid teiste ainetega oodata.

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 ja 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 (*International Normalised Ratio*) väärtuse suurenemisse raske hinnata. Antibiootikumi ja suukaudse antikoagulandi samaaegsel manustamisel ja pärast seda on soovitatav INR sageli kontrollida.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

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

Imetamine

Loomade piimas on meropeneem määratav väga väikeses kontsentratsioonis. On teatatud, et väikestes kogustes eritub meropeneem inimese rinnapiima. Rinnaga toitavad naised ei tohiks kasutada meropeneemi, välja arvatud juhul kui ravimist saadav kasu emale ületab võimaliku riski lapsele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitlemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud.

4.8 Kõrvaltoimed

4872 patsiendi andmeil, kes olid ravi meropeneemiga saanud 5026 juhul, olid kõige sagedasemateks 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%).

Tabelis toodud „Teadmata“ esinemissagedusega kõrvaltoimeid ei esinenud 2367 patsiendil, kes osalesid registreerimiselsetes meropeneemi veenisiseses ja lihasesiseses manustamise kliinilise efektiivsuse uuringuis, kuid nendest on teatatud turuletulekujärgsel perioodil.

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

Tabel 1.

Organsüsteemi klass	Sagedus	Kõrvaltoime
Infektsioonid ja infestatsioonid	Aeg-ajalt	suuõõne ja vaginaalne kandidiaas

Vere ja lümfisüsteemi häired	Sage Aeg-ajalt	trombotsütemia eosinofiilia, trombotsütopenia leukopeenia, neutropeenid
Immuunsüsteemi häired	Teadmata Teadmata	agranulotsütoos, hemolüütiline aneemia angioödem, anafülaksia (vt lõigud 4.3 ja 4.4)
Närvisüsteemi häired	Sage Aeg-ajalt Harv	peavalu paresteesia krambid (vt lõik 4.4)
Seedetrakti häired	Sage Teadmata	kõhulahtisus, oksendamine, iiveldus, kõhuvalu antibakteriaalse raviga seotud koliit (vt lõik 4.4)
Maksa ja sapiteede häired	Sage	transaminaaside aktiivsuse tõus, alkaalse fosfataasi sisalduse suurenemine veres, laktaatdehüdrogenaasi sisalduse suurenemine veres.
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Aeg-ajalt Sage Aeg-ajalt Teadmata	bilirubiini sisalduse suurenemine veres nahalööve, kihelus urtikaaria ravimilööve koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega (DRESS sündroom), toksiline epidermise nekrolüüs, Stevensi-Johnsoni sündroom, multiformne erüteem
Neerude ja kuseteede häired	Aeg-ajalt	kreatiniini sisalduse suurenemine veres, uurea sisalduse suurenemine veres
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Sage Aeg-ajalt Teadmata	põletik, valu tromboflebiit süstekoha valu

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, *penicillin-binding proteins*).

Farmakodünaamilised toimed

Sarnaselt teistele beetalaktaamantibootikumidele on näidatud, et aeg, mil meropeneemi kontsentratsioon ületab minimaalse inhibeeriva kontsentratsiooni (MIK) ($T > \text{MIK}$), korreleerub kõige paremini efektiivsusega. Prekliinilistes mudelites oli meropeneem aktiivne, kui kontsentratsioon plasmas ületas haigustekitajate MIK 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) MIK testide kliinilised murdepunktid.

EUCAST'i kliinilised MIK murdepunktid meropeneemi kohta (2014-01-01, v 4.0)

Organism	tundlik (S) (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, G-rühma <i>Streptococcus</i>	Märkus ⁶	Märkus ⁶
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹	≤ 2	> 2
Viridians-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}	$\leq 0,25$	$> 0,25$
Grampositiivsed anaeroobid v.a. <i>Clostridium difficile</i>	≤ 2	> 8
Gramnegatiivsed anaeroobid	≤ 2	> 8
<i>Listeria monocytogenes</i>	$\leq 0,25$	$> 0,25$
PK/PD (liigiga mitte seotud) murdepunktid ⁵	≤ 2	> 8

¹ *Streptococcus pneumoniae* ja *Haemophilus influenzae* põhjustatud meningiidi korral on meropeneemi MIK murdepunktiks 0,25/1 mg/l (tundlik) ja 1 mg/l (resistentne).

² Haigustekitajate tüvesid, mille MIK 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 analüüsimiseks referentslaborisse. Kuni kliinilise ravivastuse tõendite saamiseni patsientidel, kellel tõestatult esineb haigustekitaja, mille MIK väärtus on kõrgem kui hetkel kehtiv resistentsuse murdepunkt (kursiivis), tuleb haigustekitajat käsitleda kui resistentset.

³ Stafülokokkide tundlikkus meropeneemi suhtes on tuletatud tundlikkusest tsefoksitiini suhtes.

⁴ Murdepunktid kehtivad ainult meningiidi korral.

⁵ Liigiga mitteseotud väärtuste murdepunktid põhinevad järgmistel annustel: EUCAST'i murdepunkti kohaldatakse arvestades väikseimat annust, milleks on 1000 mg meropeneemi 3 korda ööpäevas, mida manustatakse veeni 30 minuti jooksul. Raskete infektsioonide korral manustatakse 2 g 3 korda ööpäevas, mil lähtutakse I/R (mõõdukas/resistentne) murdepunktist.

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

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

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

Allpooltoodud haigustekitajate tabel on koostatud lähtuvalt kliinilisest kogemusest ja ravijuhistest.

Üldjuhul tundlikud liigid

Grampositiivsed aeroobid

Enterococcus faecalis^s

Staphylococcus aureus (metitsilliin-tundlikud)[‡]

Staphylococcus liigid (metitsilliin-tundlikud), sh *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 (sh *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

[§] Loomupärase vahepealse tundlikkusega liigid.

[‡] Kõik metitsilliin-resistentsed stafülokokid on resistentsed meropenemile

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

Malleus ja melioidoos: Meropenemi 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, vähenedes väärtuseni 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. Meropenem ei kuhju normaalse neerufunktsiooniga isikutel iga 8 tunni järel korduvate annuste manustamisel.

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

Jaotumine

Meropeneemi keskmine seonduvus plasmavalkudega on ligikaudu 2% ning ei sõltu kontsentratsioonist. Pärast kiiret manustamist (kuni 5 minutit) on farmakokineetika bieksponentsiaalne, kuid see väheneb pärast 30-minutilist infusiooni. Meropeneem penetreerub hästi enamikesse kehavedelikesse ning kudedesse, kaasa arvatud kopsudesse, bronhisekreeti, sappi, seljaajuvedelikku, günekoloogilistesse kudedesse, nahka, fastsiatesse, lihastesse ja peritoneaaleksudaati.

Biotransformatsioon

Meropeneem lõhustub beetalaktaamringi hüdrolüüsil, moodustades mikrobioloogiliselt inaktiivse metaboliidi. *In vitro* on meropeneemi tundlikkus väiksem inimese dehüdropeptidaas-I-ga (DHP-I) seotud hüdrolüüsile võrreldes imipeneemiga, nõuet manustada koos DHP-I inhibiitorit ei ole.

Eritumine

Meropeneem eritatakse 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 mõõtmine 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) ilmnes AUC 2,4-kordne suurenemine, raske neerukahjustuse korral (CrCl 4...23 ml/min) 5-kordne ja hemodialüüsi patsientidel (CrCl <2 ml/min) 10-kordne suurenemine võrreldes tervete isikutega (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 hemodialüüsiv, kusjuures kliirens hemodialüüsil on ligikaudu 4 korda kõrgem kui anuurilistel patsientidel.

Maksapuudulikkus

Uuringus alkoholse tsirroosiga patsientidega ei ilmnenud maksahaiguse mõju farmakokineetikale meropeneemi korduvmanustamisel.

Täiskasvanud patsiendid

Patsientidel läbiviidud farmakokineetilistes uuringutes ei ole ilmnenud 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 farmakokineetiliselt 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 kuu vanused, $t_{1/2}$ 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 kuu vanused) ja 4,3 ml/min/kg (2...5 kuu vanused). Ligikaudu 60% annusest eritub uriiniga 12 tunni jooksul meropeneemi kujul, 12% metaboliidi kujul. Meningiiti põdevatel lastel moodustavad meropeneemi kontsentratsioonid seljaajuvedelikus ligikaudu 20% samaaegselt 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 farmakokineetika mudelil, leiti, et 95% enneaegsetest ning 91% ajalisel sünninud vastsündinutest, kellele manustati annus 20 mg/kg iga 8 tunni järel, tõusis 60% T > MIK *P. aeruginosa* korral.

Eakad

Tervetel eakatel isikutel (65...80 aastased) läbi viidud farmakokineetilistes uuringutes 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.

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-kuulistes 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 läbiviidud uuringutes ei ilmnenud tõendeid reproduktsioonitoksilisuse kohta.

Ahvidel annusega 500 mg/kg läbiviidud eeluuringus leidis tõestust iseneeslike 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

Sisaldab 208 mg naatriumkarbonaati.

6.2 Sobimatus

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

6.3 Kõlblikkusaeg

4 aastat.

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist:

Lahuse manustamine veenisisese boolusena

Boolussüstelahuse saamiseks lahustatakse Meropenem Actavis`e pulber süstevees kuni 50 mg/ml lõppkontsentratsioonini. Pärast manustamiskõlblikuks muutmist on lahus selge, värvitu või kahvatukollase värvusega.

Kasutusvalmis lahuse keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 2 tunni jooksul toatemperatuuril (25°C) või 12 tunni jooksul temperatuuril 4°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.

Lahuse manustamine veenisisese infusioonina

Infusioonilahuse valmistamiseks lahustatakse Meropenem Actavis`e pulber ühes võimalikest infusiooni lahustites (vt lõik 6.6) lõppkontsentratsioonini 1 kuni 20 mg/ml. Valmistatud infusioonilahuse keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud toatemperatuuril (25°C) ja 4°C juures vastavalt allolevas tabelis märgitule.

Lahus lahjendamiseks

Stabiilsuse periood temperatuuril

	25°C	4°C
0.9% naatriumkloriidi lahus	4 h	24 h
5% glükoosilahus	1 h	4 h
10% glükoosilahus	1 h	2 h
5% glükoosilahus ja 0.225% naatriumkloriidilahus	2 h	4 h
5% glükoosilahus ja 0.9% naatriumkloriidilahus	1 h	4 h
5% glükoosilahus ja 0.15% kaaliumkloriidilahus	1 h	6 h
2.5% mannitooli lahus	2 h	16 h
10% mannitooli lahus	1 h	8 h
Normosol M 5% dekstroosi lahuses	1 h	8 h
5% glükoosilahus ja 0.02% naatriumvesinikkarbonaadi lahus	1 h	6 h

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.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Valmislahust mitte külmutada.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Valge kuni kollakas kristalne pulber 30 ml läbipaistvast klaasist (tüüp 1) viaalis, mis on suletud butüülkummist korgiga (tüüp 1) ja alumiiniumkattega.

Pakendi suurused:

Pakendis üks viaal, mis sisaldab 1 g meropeneemi.
Pakendis 10 viaali, millest igaüks sisaldab 1 g meropeneemi.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Süstelahuse valmistamine tuleb läbi viia tavapäraustes aseptilistes tingimustes.

Süstimine

Veenisisese boolussüstena manustatava meropeneemi valmistamiseks kasutatakse steriilset süstevett.

Infusioon

Intravenoosse infusiooni valmistamiseks võib meropeneemi viaalid otseselt lahustada infusiooniks mõeldud järgmistes lahustes: 0.9% naatriumkloriidilahus, 5% glükoosilahus, 10% glükoosilahus, 5% glükoosilahus koos 0.225% naatriumkloriidilahusega, 5% glükoosilahus koos 0.9% naatriumkloriidilahusega, 5% glükoosilahus koos 0.15% kaaliumkloriidilahusega, 2.5% mannitoolilahus, 10% mannitoolilahus, Normosol M 5% dekstroosilahuses või 5% glükoosilahus koos 0.02% naatriumbikarbonaadilahusega.

Iga viaal on ühekordseks kasutamiseks.

Lahust tuleb enne kasutamist hoolikalt loksutada. Enne manustamist ei tohi lahus sisaldada nähtavaid osakesi. Kasutada tohib ainult selget, värvitut või kergelt kollakat lahust.

Lahuse valmistamisel ja manustamisel tuleb järgida standardseid aseptilisi protseduure.
Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Actavis Group PTC ehf
Reykjavíkurvegur 76-78
220 Hafnarfjörður
Island

8. MÜÜGILOA NUMBRID

821713

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 02.09.2013
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 06.01.2015

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Märts 2020