

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Meropenem Accord 1 g süste-/infusioonilahuse pulber

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks vial sisaldab 1 g veevaba meropeneemi (meropeneemtrihüdraadina).

INN. *Meropenemum*

Teadaolevat toimet omav abiaine:

Üks vial sisaldab ligikaudu 90,2 mg naatriumi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süste-/infusioonilahuse pulber.

Valge kuni kergelt kollakas 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 ravi haigetel, kellel bakteremia 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

Allpoololevates tabelites on toodud üldised annustamissoovitused.

Manustatava meropeneemi annuse suurus ja ravi kestus määratakse vastavalt ravitava infektsiooni tüübile ja raskusele ning kliinilisele ravivastusele.

Teatud tüüpi, näiteks vähemtundlike bakteriliikide (nt *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* ja *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 annustamine veel kord 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 neutropeenilised patsiendid | 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

Täiskasvanute ja noorukite annust tuleb kreatiniini kliirensi korral alla 51 ml/min kohandada järgmiselt. Olemasolevad andmed ei ole piisavad toetamaks 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 | ühekordne ühikannus | Iga 12 tunni järel |
| 10...25 | pool ühikannust | Iga 12 tunni järel |
| < 10 | pool ühikannust | Iga 24 tunni järel |

Meropeneem on hemodialüüsiv ja hemofiltreeritav. Vajaminev annus tuleb manustada pärast hemodialüüsi protseduuri lõppu.

Peritoneaaldialüüsi patsientidele ei ole eraldi annustamissoovitusi kehtestatud.

Maksakahjustus

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

Annustamine eakatele

Eakatel ei ole annuse kohandamine vajalik normaalse neerufunktsiooni korral või kui kreatiniini kliirens on üle 50 ml/min.

Lapsed

Lapsed vanuses alla 3 kuu

Meropenemi ohutuse ja efektiivsuse andmed on lastel vanuses alla 3 kuu ebapiisavad ning sobivaimat annustamist 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

Soovitav annustamisskeem on toodud järgnevas tabelis:

| Infektsioon | Iga 8 tunni järel manustatav annus |
|--|---|
| Kopsupõletik, 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 |
| Palavikuga neutropeenilised patsiendid | 20 mg/kg |

Lapsed kehakaaluga üle 50 kg

Kasutada täiskasvanu annust.

Kogemused puuduvad ravimi kasutamisel neerukahjustusega lastel.

Manustamisviis

Meropenemi 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 veenisiseses boolussüstena.

Ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmise juhised vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

Ülitundlikkus mis tahes teise karbapeneemrühma antibakteriaalse ravimi suhtes.

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

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

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

Enterobacteriaceae, *Pseudomonas aeruginosa* ja *Acinetobacter* spp resistentsus

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

Ülitundlikusreaktsioonid

Sarnaselt teiste beetalaktaamantibiootikumidega on teatatud rasketest ning üksikjuhtudel surmaga lõppenud ülitundlikkusreaktsioonidest (vt lõigud 4.3 ja 4.8).

Patsientidel, kellel on anamneesis ülitundlikkus karbapeneemide, penitsilliinide või teiste beetalaktaamantibiootikumide suhtes, võivad olla ülitundlikud ka meropeneemi suhtes. Enne ravi alustamist meropeneemiga tuleb hoolikalt uurida varem esinenud tundlikkusreaktsioone beetalaktaamantibiootikumide suhtes.

Kui meropeneemile tekib raske allergiline reaktsioon, tuleb manustamine lõpetada ja tarvitusele võtta vajalikud abinõud.

Antibiootilise raviga seotud koliit

Antibiootilise raviga seotud koliidist ja pseudomembranoosest koliidist on teatatud peaaegu kõikide antibakteriaalsete ravimite, kaasa arvatud meropeneemi kasutamisel, ja see võib olla kerge kuni eluohtliku raskusastmega. Seetõttu tuleb selle tekkevõimalusega arvestada 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 patsiendile anda.

Krambid

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

Maksafunktsiooni jälgimine

Ravi ajal meropeneemiga tuleb maksafunktsiooni hoolikalt jälgida, kuna esineb risk hepatotoksilisusele (maksa vaegtalitus koos kolestaasi ja tsütolüüsiga) (vt lõik 4.8).

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

Otsese antiglobuliintesti (Coombsi test) serokonversioon

Otsene või kaudne Coombsi test võib muutuda positiivseks meropeneemravi ajal.

Kasutamine koos valproehappe/naatriumvalproaadi/valpromiidiga

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

Lapsed

Meropeneemi 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 täheldatud kõrvaltoimetega.

Meropenem Accord sisaldab naatriumi.

Meropenem Accord 1 g: sisaldab ligikaudu 90,2 mg naatriumi 1 g annuse kohta, mida tuleb arvestada patsientide puhul, kes on madala naatriumisisaldusega dieedil.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Teiste ravimitega, kui probenetsiidid, ei ole spetsiaalseid koostoimeuuringuid läbi viidud.

Probenetsiidid konkureerivad meropeneemiga aktiivse tubulaarse sekretsiooni osas ning vähendab meropeneemi renaalset ekskretsiooni, mille tulemuseks on poolväärtusaja pikenemine ja meropeneemi plasmakontsentratsiooni suurenemine. Meropeneemi ja probenetsiidi koosmanustamisel on soovitatav 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.

Teatud on valproehappe taseme langusest veres, kui seda manustatakse koos karbapeneemrühma antibiootikumiga; valproehappe tase võib langeda 60...100% kahe päeva jooksul. Languse kiire alguse ning ulatuse tõttu võib valproehappe koosmanustamine karbapeneemrühma antibiootikumiga 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 teatud suukaudsete antikoagulantide, sealhulgas varfariini hüübimisvastase toime süvenemisest patsientidel, kes saavad samal ajal antibakteriaalset ravi. Risk võib erineda sõltuvalt kaasuvast infektsioonist, vanusest ja patsiendi üldseisundist, mistõttu on antibiootikumi panust INR (rahvusvaheline normaliseeritud suhe, *international normalised ratio*) tõusu raske hinnata.

Antibiootikumi ja suukaudse antikoagulandi koosmanustamisel ja pärast seda on soovitatav INR sageli jälgida.

Lapsed

Koostoimeuuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Meropeneemi kasutamise kohta rasedatel naistel andmed puuduvad või on neid piiratud. Loomkatsed ei ole näidanud otsest ega kaudset kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Ennetava abinõuna on eelistatav meropeneemi kasutamist raseduse ajal vältida.

Imetamine

Inimese rinnapiimast on leitud meropeneemi väikseid koguseid. Meropeneemi ei tohi kasutada imetavatel naistel, v.a juhul, kui võimalik kasu emale kaalub üles võimaliku riski lapsele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitlemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud. Autot juhtides või masinaid käsitsedes tuleb siiski arvestada, et meropeneemi kasutamisel on esinenud peavalu, paresteesiat ja krampe.

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 sagedasemad teatud laboratoorsed kõrvaltoimed olid trombotsütoos (1,6%) ja maksaensüümide aktiivsuse suurenemine (1,5...4,3%).

Kõrvaltoimete loetelu tabelis

Alljärgnevalt on loetletud kõik kasutamise ajal täheldatud 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 ($< 1/10\ 000$); teadmata (esinemissagedust 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 | 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 | Paresteesia |
| | Harv | Krambid (vt lõik 4.4) |
| Seedetraktihäired | Sage | Kõhulahtisus, oksendamine, iiveldus, kõhuvalu |
| | Aeg-ajalt | Antibakteriaalse raviga seotud koliit (vt lõik 4.4) |
| Maksa ja sapiteede häired | Sage | Transaminaaside, alkaalse fosfataasi, laktaasdehüdrogenaasi väärtuste suurenemine seerumis |
| | Aeg-ajalt | Bilirubiini sisalduse suurenemine seerumis |
| Naha ja nahaaluskoe kahjustused | Sage | Lööve, kihelus |
| | Aeg-ajalt | Urtikaaria, toksiline epidermaalne nekrolüüs, Stevensi-Johnsoni sündroom, multiformne erüteem |
| | Teadmata | Ravimireaktsioon koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega (DRESS sündroom) |
| Neerude ja kuseteede häired | Aeg-ajalt | Vere kreatiniinisalduse suurenemine, vere ureaasisalduse suurenemine |
| Üldised häired ja manustamise koha reaktsioonid | Sage | Põletik, valu |
| | Aeg-ajalt | Tromboflebiit, valu süstekohal |

Lapsed

Meropenemi 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 täheldatud 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

Suhtelist üleannustamist võib esineda seoses patsiendi neerukahjustusega, 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. Vahel on näidustatud sümptomaatiline ravi.

Tervetel inimestel väljutatakse ravim kiiresti neerude kaudu. 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 aktiivsus avaldub bakteriraku seina sünteesi pärssimises grampositiivsetel ning gramnegatiivsetel bakteritel, seondudes penitsilliiniga seonduvate valkudega (*penicillin-binding proteins*, PBP).

Farmakokineetiline/farmakodünaamiline (FK/FD) seos

Sarnaselt teiste beetalaktaamantibiootikumidega on näidatud, et aeg, mil meropeneemi kontsentratsioon ületab minimaalse inhibeeriva kontsentratsiooni (MIC) ($T > MIC$), korreleerub kõige paremini efektiivsusega. Prekliinilistes mudelites oli meropeneem aktiivne, kui plasma kontsentratsioonitasemed ületasid 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 langenud läbilaskvus (poriinide langenud sünteesi 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 sihtmärkvalkude osas. Bakterid võivad siiski üles näidata resistentsust enam kui ühe antibakteriaalse ravimrühma suhtes, kui kaasatud toimemehhanismide hulka kuuluvad läbilaskvuse kadumine 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 (2017-03-10, v 7.1)

| Haigusetekitaja | 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 ⁵ | Märkus ⁵ |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹ (muud infektsioonid kui meningiit) | ≤ 2 | > 2 |
| <i>Viridans</i> rühma streptokokid | ≤ 2 | > 2 |
| <i>Enterococcus</i> spp | -- | -- |
| <i>Staphylococcus</i> spp | Märkus ³ | Märkus ³ |
| <i>Haemophilus influenzae</i> ¹ (muud infektsioonid kui meningiit) ja <i>Moraxella catarrhalis</i> ² | ≤ 2 | > 2 |
| <i>Neisseria meningitidis</i> ² | ≤ 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 murdepunktid ⁴ | ≤ 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).

²Haigustekitajate 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 analüüsimiseks referentslaborisse.

³Stafülokokkide tundlikkus karbapeneemide suhtes on tuletatud tundlikkusest tsefoksitiini suhtes.

⁴Liigiga 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 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.

⁵Streptokoki 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. Isolaadid võib märkida resistentseteks ilma eelneva analüüsita.

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

Allpool toodud haigustekitajate loetelu on koostatud lähtuvalt kliinilisest kogemusest ja ravijuhistest.

Üldjuhul tundlikud liigid

Grampositiivsed aeroobid

*Enterococcus faecalis*⁵

Staphylococcus aureus (metitsilliintundlik)⁴

Staphylococcus liigid (metitsilliintundlik), 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^{S†}

Gramnegatiivsed aeroobid

Acinetobacter liigid

Burkholderia cepacia

Pseudomonas aeruginosa

Loomupärase resistentsusega liigid

Gramnegatiivsed aeroobid

Stenotrophomonas maltophilia

Legionella liigid

Teised mikroorganismid

Chlamydomphila pneumoniae

Chlamydomphila psittaci

Coxiella burnetii

Mycoplasma pneumoniae

^SLoomupärase vahepealse tundlikkusega liigid

[‡]Kõik metitsilliinresistentsed 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 µg/ml ning keskmised AUC väärtused vastavalt 39,3; 62,3 ja 153 µg.h/ml. Pärast 5-minutilist infusiooni on 500 ja 1000 mg annuste C_{max} väärtused vastavalt 52 ja 112 µg/ml. Iga 8 tunni järel korduvate annuste manustamisel normaalse neerufunktsiooniga isikutele meropeneem ei kuhju.

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 kontentratsioonist. Pärast kiiret manustamist (5 minutit või vähem) 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, sidekirmetesse, lihastesse ja peritoneaaleksudaati.

Biotransformatsioon

Meropeneem metaboliseerub beetalaktaamringi hüdrolüüsil, moodustades mikrobioloogiliselt inaktiivse metaboliidi. *In vitro* on meropeneemi tundlikkus langenud inimese dehüdropeptidaas-I-ga

(DHP-I) seotud hüdrolüüsile võrreldes impineemiga, nõuet manustada koos DHP-I inhibiitoriga ei ole.

Eritumine

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

Neerupuudulikkus

Neerupuudulikkus põhjustab plasma AUC kõvera tõusu ja meropeneemi poolväärtusaja pikenemise. Mõõduka neerupuudulikkusega patsientidel (CrCl 33...74 ml/min) ilmes 2,4-kordne, raske neerupuudulikkuse korral (CrCl 4...23 ml/min) 5-kordne ja hemodialüüsi patsientidel (CrCl > 2 ml/min) 10-kordne AUC tõus 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 hemodialüüsitav, kusjuures kliirens hemodialüüsil on ligikaudu 4 korda kõrgem kui anuurilistel patsientidel.

Maksapuudulikkus

Alkohoolse tsirroosiga patsientide uuringus ei ilmnenud meropeneemi korduvmanustamisel maksahaiguse mõju farmakokineetikale.

Täiskasvanud

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, kellele kasutati annuseid 10, 20 ja 40 mg/kg, ilmsesid farmakokineetilisel C_{max} väärtused, mis võrdusid ligikaudu vastavate C_{max} väärtustega 500, 1000 ja 2000 mg annuste kasutamisel täiskasvanutel. Sarnaselt täiskasvanutega ilmses ühtlane farmakokineetika annuste ja poolväärtusaegade osas, välja arvatud noorimas lasterühmas (< 6-kuused, poolväärtusaeg 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% uriiniga 12 tunni jooksul erituvast annusest on meropeneemi kujul, 12% on metaboliidi kujul. Meningiiti põdevatel lastel moodustavad meropeneemi kontsentratsioonid seljaajuvedelikus ligikaudu 20% samaaegsest plasma tasemest, kuid esineda võib olulisi isikutevahelisi erinevusi.

Meropeneemi farmakokineetika uuringutes infektsioonivastast ravi vajavate vastsündinutega ilmses 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% ajaliselt 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 farmakokineetilistes uuringutes on leitud plasmakliirensi langust, mis korreleerus vanusega seotud kreatiniini kliirensi languse ja mitterenaalse kliirensi kergema langusega. 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 annusel 500 mg/kg.

Meropeneem on kesknärvisüsteemi poolt üldiselt hästi talutav. Mõju on jälgitav ägeda toksilisuse uuringutes rottidel annuste juures, mis ületavad 1000 mg/kg. Intravenoosel manustamisel on närilistel meropeneemi LD₅₀ suurem kui 2000 mg/kg.

Kuuekuulistest korduvannuse uuringutes leiti ainult kergeid kõrvaltoimeid, sh erütrotsüütide mõõtmete vähenemine koertel.

Tavapärasest uuringutes ei ilmnenuid tõendeid preparaadi mutageensuse kohta; reproduktsioonitoksilisuse ja teratogeensuse kohta ei ole läbiviidud uuringutes ilmnenuid tõendeid - rottidel kasutati annuseid kuni 750 mg/kg ja ahvidel kuni 360 mg/kg.

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

Meropeneemi ainus metaboliit on loomkatsetes sarnase toksilisusega.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Veevaba naatriumkarbonaat

6.2 Sobimatus

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

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata viaal:
2 aastat.

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist:

Intravenoosseks süsteks või infusiooniks valmistatud lahused tuleb kasutada kohe. Ajavahemik manustamiskõlblikuks muutmise alguse ja intravenoosse manustamise lõpetamise vahel ei tohi ületada ühte tundi.

Süstelahus

Boolussüstelahuse saamiseks lahustatakse meropeneemi pulber steriilses süstevees lõppkontsentratsioonini 50 mg/ml.

Infusioon

Intravenoosse infusiooni valmistamiseks võib meropeneemi otseselt lahustada infusiooniks mõeldud 0,9% naatriumkloriidi lahuses või 5% glükoosilahuses lõppkontsentratsioonini 1 kuni 20 mg/ml.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Manustamiskõlblikuks muudetud ja lahjendatud ravimpreparaadi säilitamistingimusi vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

30 ml klaasist (tüüp I) viaal, mis on suletud korgiga (20 mm hall bromobutüülkummist punnkork ja 20 mm alumiiniumümbris, millel on sinine eemaldatav kate).

Pakendi suurused: 1, 5 või 10 viaali.
Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Süstelahus

Boolussüstelahuse saamiseks lahustatakse meropeneemi pulber steriilses süstevees lõppkontsentratsioonini 50 mg/ml.

Enne manustamist tuleb preparaati visuaalselt kontrollida, et selles ei oleks nähtavaid osakesi, värvus ei oleks muutunud (lahus peab olema värvitu kuni kahvatukollane) ning viaal on rikkumata. Selliste defektide leidmisel tuleb ravim ära visata.

Infusioon

Intravenoosse infusiooni valmistamiseks võib meropeneemi otseselt lahustada infusiooniks mõeldud 0,9% naatriumkloriidi lahuses või 5% glükoosilahuses lõppkontsentratsioonini 1 kuni 20 mg/ml.

Iga viaal on ainult ühekordseks kasutamiseks.

Lahuse valmistamisel ja manustamisel tuleb järgida standardseid aseptilisi protseduure. Enne kasutamist tuleb lahust loksutada.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526 KV Utrecht
Holland

8. MÜÜGILOA NUMBER

957117

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 08.01.2018

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

märts 2019