

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

AGENOR, 500 mg süste-/infusioonilahuse pulber

AGENOR, 1 g süste-/infusioonilahuse pulber

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks vial sisaldab meropeneemtrihüdraati, mis vastab 500 mg veevabale meropeneemile.

Üks vial sisaldab meropeneemtrihüdraati, mis vastab 1 g veevabale meropeneemile.

INN. *Meropenemum*

Teadaolevat toimet omav abiaine:

Üks 500 mg vial sisaldab 104 mg naatriumkarbonaati, mis võrdub ligikaudu 2,0 naatriumi milliekvivalendiga (ligikaudu 45 mg).

Üks 1 g vial sisaldab 208 mg naatriumkarbonaati, mis võrdub ligikaudu 4,0 naatriumi milliekvivalendiga (ligikaudu 90 mg).

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 täiskasvanutele ja üle 3-kuu vanustele lastele (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 baktereemia on seotud või tõenäoliselt seotud ükskõik millise ülalnimetatud infektsiooniga.

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

Antimikroobsete ravimite määramisel ja kasutamisel tuleb järgida kohalikke kehtivaid juhendeid.

#### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Allpoololevates tabelites on toodud üldised annustamissoovitused.

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

Teatud tüüpi, näiteks vähemtundlike bakteriliikide (nt *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.

Neerutalitluse häirega patsientide ravimisel tuleb annuste suurust veelkord läbi mõelda (vt allpool).

#### Täiskasvanud ja noorukid

Infektsioon	Iga 8 tunni järel manustatav annus
Raske kopsupõletik, kaasa arvatud haiglatekkene ja ventilaatorpneumoonia	500 mg või 1 g
Bronhopulmonaalsed infektsioonid tsüstilise fibroosi korral	2 g
Kusetee tüsistunud infektsioonid	500 mg või 1 g
Kõhuõõne tüsistunud infektsioonid	500 mg või 1 g
Sünnitusaegsed ja sünnitusjärgsed infektsioonid	500 mg või 1 g
Naha ja pehmete kudede tüsistunud infektsioonid	500 mg või 1 g
Äge bakteriaalne meningiit	2 g
Ravi palavikuga ja neutropeeniaga haigetel	1 g

#### *Neerukahjustus:*

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

Meropenem 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*

Soovitatav 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
Ravi palavikuga ja neutropeeniaga haigetel	20 mg/kg

*Lapsed kehakaaluga üle 50 kg*

Kasutada täiskasvanu annust.

Kogemused puuduvad ravimi kasutamisel neerukahjustusega lastel.

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 veenisisesel boolussüstena.

#### 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 1 g suuruseid annuseid manustada intravenoosse boolussüstena ligikaudu 5 minuti jooksul. Olemasolevad ohutusandmed ei ole piisavad toetamaks 2 g annuse manustamist täiskasvanutele intravenoosse boolussüstena.

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

#### Ülitundlikusreaktsioonid

Sarnaselt teistele beetalaktaamantibiootikumidele 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 meropenemi suhtes. Enne ravi alustamist meropenemiga 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).

#### Abiained

AGENOR sisaldab naatriumi.

AGENOR 500 mg: sisaldab ligikaudu 2,0 milliekvivalenti naatriumi 500 mg annuse kohta, mida tuleb arvestada patsientide puhul, kes on madala naatriumisaldusega dieedil.

AGENOR 1 g: sisaldab ligikaudu 4,0 milliekvivalenti naatriumi 1,0 g annuse kohta, mida tuleb arvestada patsientide puhul, kes on madala naatriumisaldusega dieedil.

### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

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

Probenetsiid konkureerib meropeneemiga aktiivse tubulaarse sekretsiooni osas ning vähendab 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. Üksikuhtudel võib see langeda kuni subterapeutilise tasemeni, mis põhjustab riski krampide tekkeks. 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 teatatud 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 (*international normalised ratio*) tõusu raske hinnata. Antibiootikumi ja suukaudse antikoagulandi koosmanustamisel ja pärast seda on soovitatav INR sageli jälgida.

#### 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.

#### 4.8 Kõrvaltoimed

##### Ohutusprofiili kokkuvõte

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

##### Kõrvaltoimete loetelu tabelis

Tabelis toodud teadmata sagedusega kõrvaltoimeid ei esinenud 2367 patsiendil, kes osalesid registreerimiseelsetes meropeneemi veenisiseses ja lihasesiseses manustamise kliinilise efektiivsuse uuringutes, mille tulemused avaldati turuletulekujärgsel ajal.

Alljärgnevalt on loetletud kõik kasutamise ajal täheldatud 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 ( $< 1/10\ 000$ ) ja teadmata (sagedust ei ole võimalik olemasolevate andmete alusel määrata). Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed esitatud tõsiduse vähenemise järjekorras.

**Tabel 1**

Organsüsteemi klass	Sagedus	Kõrvaltoime
Infektsioonid ja infestatsioonid	Aeg-ajalt	Suuõõne ja vaginaalne kandidoos
Vere ja lümfisüsteemi häired	Sage	Trombotsüteemia
	Aeg-ajalt	Eosinofiilia, trombotsütopeenia, leukopeenia, neutropeenia
	Aeg-ajalt	Agranulotsütoos, hemolüütiline aneemia
Immuunsüsteemi häired	Aeg-ajalt	Angioödeem, anafülaktiline reaktsioon (vt lõigud 4.3 ja 4.4)
Närvisüsteemi häired	Sage	Peavalu
	Aeg-ajalt	Paraesteesia
	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 tõus seerumis
	Aeg-ajalt	Bilirubiini sisalduse tõus seerumis
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Sage	Lööve, kihelus
	Aeg-ajalt	Urtikaaria
	Aeg-ajalt	Toksiline epidermaalne nekrolüüs, Stevensi-Johnsoni sündroom, <i>erythema multiforme</i>
	Teadmata	Ravimreaktsioon eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega (DRESS-i sündroom)
Üldised häired ja manustamise koha reaktsioonid	Sage	Põletik, valu
	Aeg-ajalt	Tromboflebiit
	Aeg-ajalt	Valu süstekohal

#### 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](http://www.ravimiamet.ee) kaudu.

#### **4.9 Üleannustamine**

Suhtelist üleannustamist võib esineda seoses patsiendi puuduliku neerutalitlusega, 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

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

#### Farmakokineetiline/farmakodünaamiline (FK/FD) seos

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

#### Resistentsuse mehhanism

Meropenemi 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 hüdrolyüsida.

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).

#### Murdepunktide väärtused

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

Mikroorganism	Tundlik (T) (mg/l)	Resistentne (R) (mg/l)
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 2	> 8
<i>Pseudomonas spp</i>	≤ 2	> 8
<i>Acinetobacter spp</i>	≤ 2	> 8
A, B, C ja G rühma <i>Streptococcus</i>	märkus 6	märkus 6
<i>Streptococcus pneumoniae</i> <sup>1</sup>	≤ 2	> 2
<i>Viridans</i> rühma streptokokid <sup>2</sup>	≤ 2	>2
<i>Enterococcus spp</i>	--	--
<i>Staphylococcus spp</i> <sup>2</sup>	märkus 3	märkus 3
<i>Haemophilus influenzae</i> , <sup>1</sup> ja <i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 2	> 2
<i>Neisseria meningitidis</i> <sup>2,4</sup>	≤ 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 <sup>5</sup>	≤ 2	> 8

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

<sup>2</sup> 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 tõestatult esineb haigustekitaja, mille MIC väärtus on kõrgem kui hetkel kehtiv resistentsuse murdepunkt, tuleb haigustekitajat käsitleda resistentsena.

<sup>3</sup> Stafülokokkide tundlikkus meropeneemi suhtes on tuletatud tundlikkusest metitsilliini suhtes.

<sup>4</sup> Murdepunktid kehtivad ainult meningiidi korral.

<sup>5</sup> Liigiga mitteseotud väärtuste murdepunktid on tuletatud peamiselt FK/FD andmetest ning ei sõltu MIC jaotumusest eri liikide puhul. Need on kasutamiseks ainult ilma spetsiifilise murdepunktita organismide puhul. Liigiga mitteseotud väärtuste murdepunktid põhinevad järgmistel annustel: EUCAST'i murdepunktid põhinevad minimaalsel 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.

<sup>6</sup> Streptokoki 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.

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 loetelu on koostatud lähtuvalt kliinilisest kogemusest ja ravijuhistest.

#### Üldjuhul tundlikud liigid

##### Grampositiivsed aeroobid

*Enterococcus faecalis*<sup>s</sup>

*Staphylococcus aureus* (metitsilliin-tundlik) <sup>†</sup>

*Staphylococcus* spp (metitsilliin-tundlik), sh *Staphylococcus epidermidis*

*Streptococcus agalactiae* (B grupp)

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

*Streptococcus pneumoniae*

*Streptococcus pyogenes* (A grupp)

##### 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* grupp

*Prevotella bivia*

*Prevotella disiens*

#### Liigid, mille puhul omandatud resistentsus võib olla probleem

##### Grampositiivsed aeroobid

*Enterococcus faecium* <sup>† z</sup>

##### Gramnegatiivsed aeroobid

*Acinetobacter* liigid

*Burkholderia cepacia*

*Pseudomonas aeruginosa*

#### Loomupärase resistentsusega liigid

##### Gramnegatiivsed aeroobid

*Stenotrophomonas maltophilia*

*Legionella* liigid

##### Teised mikroorganismid

*Chlamydomonas pneumoniae*



*Chlamydomytila psittaci*  
*Coxiella burnetii*  
*Mycoplasma pneumoniae*

<sup>§</sup>Loomupärase vahepealse tundlikkusega liigid

<sup>‡</sup>Kõik metitsilliin-resistentsed stafülokokid on resistentsed meropeneemile

<sup>†</sup> Resistentsuse tase  $\geq 50\%$  vähemalt ühes EL riigis

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

Tervetel isikutel on keskmine eliminatsiooni poolväärtusaeg ligikaudu 1 tund, keskmine jaotusruumala ligikaudu 0,25 l/kg (11...27 l) ning keskmine kliirens 287 ml/min 250 mg annuse juures, langedes tasemele 205 ml/min 2 g annuse juures. 30 minuti jooksul infundeeritud 500, 1000 ja 2000 mg annuste juures on keskmised  $C_{max}$  väärtused vastavalt ligikaudu 23, 49 ja 115  $\mu\text{g/ml}$  ning keskmised AUC väärtused vastavalt 39,3; 62,3 ja 153  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ . Pärast 5-minutilist infusiooni on 500 ja 1000 mg annuste  $C_{max}$  väärtused vastavalt 52 ja 112  $\mu\text{g/ml}$ . Meropeneem 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, ilmnis, 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 hüdrolüüsil võrreldes imipeneemiga, 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 mõõtmine 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 neerupuudulikkusega 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 ilmnenu 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, ilmneseid farmakokineetilisel  $C_{max}$  väärtused, mis võrdusid ligikaudu vastavate  $C_{max}$  väärtustega 500, 1000 ja 2000 mg annuste kasutamisel täiskasvanutel. Sarnaselt täiskasvanutega ilmnese 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, ilmnese 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) 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  $LD_{50}$  suurem kui 2000 mg/kg.

Kuuekuulistel korduvannuse uuringutel, kus kasutati annust 500 mg/kg, leiti ainult kergeid kõrvaltoimeid, nagu erütrotsüütide mõõtmete vähenemine koertel.

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

Ahvidel läbiviidud uuringu esialgsed andmed näitasid iseeneslike abortide sagenemist annuse juures 500 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**

Naatriumkarbonaat.

## **6.2 Sobimatus**

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

## **6.3 Kõlblikusaeg**

36 kuud.

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist:

### Intravenoosne boolussüste

Intravenoosse boolussüstelahuse valmistamiseks lahustada ravim süstevees lõpliku kontsentratsioonini 50 mg/ml.

Ravimi kasutusaegne keemilisfüüsikaline stabiilsus on tõestatud 3 tunni jooksul temperatuuril kuni 25°C ja 12 tunni jooksul temperatuuril 2...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.

### Intravenoosne infusioon

Intravenoosse infusioonilahuse valmistamiseks lahustada ravim 0,9% naatriumkloriidi infusioonilahuses või 5% glükoosilahuses lõpliku kontsentratsioonini 1 mg/ml kuni 20 mg/ml.

0,9% naatriumkloriidi infusioonilahuses lahustatud ravimi kasutusaegne keemilisfüüsikaline stabiilsus on tõestatud 3 tunni jooksul temperatuuril kuni 25°C ja 24 tunni jooksul temperatuuril 2...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.

Pärast ravimi 5% glükoosilahuses manustamiskõlblikuks muutmist tuleb ravim kohe ära kasutada.

Mitte lasta külmuda.

## **6.4 Säilitamise eritingimused**

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Lahjendatud ravimpreparaadi säilitamistingimusi vt lõik 6.3.

## **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

20 ml ja 30 ml läbipaistvad klaasviaalid (I tüüpi klaas)

Pakendi surused: 1, 10, 25, 50 või 100 viaali.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

## **6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

Süstelahus: Veenisese boolusena manustatava meropeneemi valmistamiseks kasutatakse steriilset süstevett.

Enne manustamist tuleb preparaati visuaalselt kontrollida, et selles ei oleks nähtavaid osakesi, värvus ei oleks muutunud (lahus peab olema värvitu kuni kahvatukollane) ning vial 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.

Iga vial 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**

Medochemie Ltd.  
1-10 Constantinoupoleos Str  
3011 Limassol  
Küpros

## **8. MÜÜGILOA NUMBER**

500 mg: 912016  
1 g: 912116

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 7.06.2016  
Müügiloa uuendamise kuupäev: 3.06.2021

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

juuni 2021