

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

MERONEM, 500 mg infusioonilahuse ja süstelahuse pulber
MERONEM, 1 g infusioonilahuse ja süstelahuse pulber

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Infusioonilahuse ja süstelahuse pulber sisaldab 500 mg või 1 g meropeneemi (meropeneemtrihüdraadina).

INN. *Meropenemum*.

Abiained vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse ja süstelahuse pulber .

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Meropeneemile tundlike mikroorganismide poolt põhjustatud infektsioonid:

Täiskasvanutel:

äge bakteriaalne meningiit,

pneumoonia,

kõhuõõne infektsioon,

vaagnapiirkonna infektsioon naistel.

Kopsudest, kuseteedest või soolest lähtuv sepsis.

Infektsiooni esmane ravi neutropeeniaga haigel.

Bakteriaalsest infektsioonist tingitud tsüstilise fibroosi pulmonaalne ägenemine.

Lastel:

Äge bakteriaalne meningiit, pneumoonia, kõhuõõne infektsioon.

Infektsiooni esmane ravi neutropeeniaga haigel.

Bakteriaalsest infektsioonist tingitud tsüstilise fibroosi pulmonaalne ägenemine.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Täiskasvanud:

Tavaline annus: 500 mg...1 g intravenoosselt manustatuna iga 8 tunni järel sõltuvalt infektsiooni tüübist ja kulu raskusest, haigustekitajate teadaolevast või arvatavast tundlikkusest ja patsiendi üldseisundist.

Erandid: (1) Palavikuepisoodid neutropeeniaga patsientidel – kasutada annust 1 g iga 8 tunni järel.
(2) Meningiit/tsüstiline fibroos – kasutada annust 2 g iga 8 tunni järel.

Sarnaselt teistele antibiootikumidele tuleb meropeneemi ettevaatusega kasutada kriitilises seisundis olevatel patsientidel, kellel on arvatav või diagnoositud *Pseudomonas aeruginosa* poolt põhjustatud alumiste hingamisteede infektsioon.

Pseudomonas aeruginosa infektsioonide ravimisel on soovitatav regulaarselt määrata haigustekitaja tundlikkust meropenemile.

MERONEMi tuleb manustada intravenoosse boolussüstena ligikaudu 5 minuti jooksul või intravenoosse infusioonina ligikaudu 15 kuni 30 minuti jooksul (vt lõik 6.2/6.6).

Neerupuudulikkus: Kreatiiniini kliirensi korral alla 51 ml/min tuleb annust vähendada järgmiselt:

Kreatiiniini kliirens (ml/min)	Annus (500 mg, 1 g või 2 g)	Manustamise sagedus
26...50	ühikordne annus	iga 12 tunni järel
10...25	pool annust	iga 12 tunni järel
<10	pool annust	iga 24 tunni järel

Meropenem on hemodialüüsiv. Kui ravi jätkamine MERONEMiga on vajalik, on soovitatav manustada soovitud annus pärast hemodialüüsi protseduuri, et kindlustada terapeutiliselt efektiivne kontsentratsioon plasmas.

Maksapuudulikkus: Annuse kohandamine ei ole vajalik.

Eakad:

Annuse kohandamine ei ole vajalik normaalse neerufunktsiooni korral või kui kreatiiniini kliirens on üle 50 ml/min.

Lapsed vanuses 3 kuud kuni 12 aastat:

Tavaline annus on 20 mg/kg intravenoosselt manustatuna iga 8 tunni järel. Üle 50 kg kehakaaluga lastel tuleb kasutada täiskasvanute annuseid.

Erandid: Meningiit/tsüstiline fibroos – kasutada annust 40 mg/kg iga 8 tunni järel.

MERONEMi tuleb manustada intravenoosse boolussüstena ligikaudu 5 minuti jooksul või intravenoosse infusioonina ligikaudu 15 kuni 30 minuti jooksul (vt lõik 6.2/6.6).

Kogemused puuduvad ravimi kasutamisel neerupuudulikkusega lastel.

Raviaegne kontroll: Maksahaigust põdenud patsientidel tuleb meropenemravi ajal jälgida maksafunktsiooni. Saab mõõta meropenemi taset seerumis.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus meropenemi suhtes.

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Karbaapeneemide ja teiste beetalaktaamantibiootikumide, tsefalosporiinide ja penitsilliinide vahel võib esineda ristallergiat. Tugevaid reaktsioone (ka anafülaksia) on teatatud enamike beetalaktaamantibiootikumidega. Enne ravi alustamist meropenemiga tuleb hoolikalt uurida varem esinenud tundlikkusreaktsioone beetalaktaamantibiootikumide suhtes. Kui patsiendil on vastav anamnees, tuleb MERONEMi manustada ettevaatusega. Sarnaselt teistele beetalaktamaasidele on kirjeldatud üksikuid ülitundlikkusreaktsioone (vt lõik 4.8). Kui meropenemile tekib allergiline reaktsioon, tuleb manustamine lõpetada ja tarvitusele võtta vajalikud abinõud.

Sarnaselt teistele antibakteriaalsetele preparaatidele võib tekkida meropenemile resistentsete mikroorganismide esilekerkimine, mistõttu ravi efektiivsus on vaja igal konkreetsel juhul korduvalt hinnata. Ravi ajal meropenemiga on harva on teatatud pseudomembranoosse koliidi tekkest. Seetõttu tuleb selle tekkevõimalusega arvestada patsientidel, kellel meropenemravi ajal tekib kõhulahtisus.

Alla 3 kuu vanustel imikutel ei ole MERONEMi efektiivsust ja ohutust kindlaks tehtud. Seetõttu ei soovitata MERONEMi kasutada selles vanuserühmas.

Meropeneem eritatakse neerude kaudu, mistõttu annust tuleb vähendada neerupuudulikkuse korral (vt lõik 4.2).

MERONEMi kasutamise kogemus peritoneaaldialüüsi saavatel patsientidel puudub.

MERONEMi ravi ajal tuleb teadaolevate maksahäirete korral jälgida maksatalitlust.

Otsene või kaudne Coombsi test võib muutuda positiivseks.

MERONEM võib langetada valproehappe taset seerumis. Mõnedel patsientidel võib valproehappe tase muutuda subterapeutiliseks.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Probenetsiid konkureerib meropeneemiga aktiivse tubulaarse sekretsiooni osas ning vähendab renaalset ekskretsiooni, tulemuseks on poolväärtusaja pikenemine ja meropeneemi plasmakontsentratsiooni suurenemine. Kuna MERONEMi annuse toimivus ja kestus on ilma probenetsiidita adekvaatne, ei ole selle manustamine koos probenetsiidiga soovitatav.

MERONEMi võimalikku toimet teiste ravimite valkudega seondumisele või metabolismile ei ole uuritud. MERONEMi seonduvus valkudega on vähene ning seetõttu ei ole koostoimed teiste ainetega ootuspärased. MERONEMi on manustatud koos teiste ravimitega ilma negatiivseid koostoimeid täheldamata. MERONEM võib vähendada valproehappe taset seerumis üksikjuhtudel kuni subterapeutilise tasemeni. Siiski puuduvad spetsiifilised andmed tema võimalike koostoimete kohta teiste ravimite kui probenetsiidiga.

4.6 Rasedus ja imetamine

Rasedus

MERONEMi kasutamise ohutust rasedatel naistel ei ole hinnatud. Loomkatsed ei ole näidanud negatiivseid mõjusid arenevale lootele. Üldiselt ei soovitata MERONEMi raseduse ajal kasutada, välja arvatud juhul, kui oodatav kasu ületab võimaliku ohu lootele. Igal juhul tuleb seda läbi viia meditsiinilise järeelvalve all.

Imetamine

Meropeneemi esineb loomade rinnapiimas väga väikeses kontsentratsioonis. MERONEMi ei soovitata rinnaga toitvatel emadel kasutada, välja arvatud juhul, kui oodatav kasu ületab võimaliku ohu lapsele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

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

4.8 Kõrvaltoimed

MERONEM on üldiselt hästitalutav. Kõrvaltoimete ilmnemise tõttu katkestatakse ravi harva. Harva esineb raskeid kõrvaltoimeid.

Tabel 1. Kõrvaltoimed esinemissageduse ja organsüsteemi järgi

Esinemissagedus	Organsüsteemi klass	Kõrvaltoime
Sage (>1/100, <1/10)	<i>Vere ja lümfisüsteemi häired</i>	Trombotsüteemia
	<i>Seedetrakti häired</i>	Iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus

	<i>Maksa ja sapiteede häired</i>	Transaminaaside aktiivsuse, bilirubiini, alkaalse fosfaasi, laktaasdehüdrogenaasi taseme tõus seerumis
	<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i>	Põletik, tromboflebiit, valu
Aeg-ajalt (>1/1000, <1/100)	<i>Vere ja lümfisüsteemi häired</i>	Eosinofiilia, trombotsütopeenia
	<i>Närvisüsteemi häired</i>	Peavalu, paresteesiad
	<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>	Lööve, urtikaaria, sügelus
Harv (>1/10000, <1/1000)	<i>Vere ja lümfisüsteemi häired</i>	Leukopeenia, neutropeenia, agranulotsütoos
	<i>Närvisüsteemi häired</i>	Krambid*
	<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i>	Suuõõne- ja tupekandidoos
Väga harv (<1/10000)	<i>Vere ja lümfisüsteemi häired</i>	Hemolüütiline aneemia
	<i>Immuunsüsteemi häired</i>	Ülitundlikkusreaktsioonid sealhulgas angioödeem ja anafülaktiline reaktsioon
	<i>Seedetrakti häired</i>	Pseudomembranoosne koliit
	<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>	Multiformne erüteem, Stevens-Johnsoni sündroom, toksiline epidermaalne nekrolüüs

*Kramptide tekkel on MERONEMi raviga ajaline seos; põhjuslikku seost MERONEMiga kindlaks tehtud ei ole.

4.9 Üleannustamine

MERONEMi tahtlik üleannustamine on ebatõenäoline, kuid üleannustamist võib esineda eelkõige seoses patsiendi puuduliku neerutalitlusega. Turuletuleku järgne 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 on hemodialüüsitav.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: Teised antibakteriaalsed beetalaktaami derivaadid, ATC-kood. J01DH02.

Meropenem on parenteraalselt kasutatav karbapeneemi rühma antibiootikum, mis on stabiilne inimese dehüdropeptidaas-1 suhtes. Meropenem on keemilise struktuuri poolest sarnane imipenemile.

Meropenemil on bakteritsiidne toime, ta pärsib bakteri seinarakkude sünteesi. Meropenemil on suur stabiilsus enamike beetalaktamaaside suhtes ning suur afiinsus penitsilliiniga seonduvate valkude osas. See tagab tema laia toimespektri nii aeroobsete kui anaeroobsete bakterite osas. Bakteritsiidsed kontsentratsioonid on tavaliselt samad, mis minimaalselt inhibeerivad kontsentratsioonid (MIC).

Meropeneem on tundlikkustestidel stabiilne ning neid võib läbi viia rutiinsete meetoditega. *In vitro* läbiviidud testid näitavad, et meropeneem toimib sünergistlikult mitmete erinevate antibiootikumidega. *In vivo* ja *in vitro* on tõestatud, et meropeneem omab post-antibiootilist toimet gram-positiivsete ja gram-negatiivsete haigustekitajate suhtes.

Allpool on toodud meropeneemi tundlikkuse kriteeriumid, mis põhinevad farmakokineetikal ja kliinilise ja mikrobioloogilise lõpptulemuse korrelatsioonil tsooni diameetri ja haigustekitaja minimaalse inhibeeriva kontsentratsiooniga.

KATEGOORIA	HINDAMISMEETOD	
	Tsooni diameeter (mm)	Minimaalne inhibeeriv kontsentratsioon (MIC) (mg/l)
Tundlik	≥14	≤4
Vahepealne	12-13	8
Resistentne	≤11	≥16

Kliiniliselt oluline toimespekter. *Acinetobacter* spp, *Bacteroides* spp, *Citrobacter* spp, *Enterobacter* spp, *Enterococcus* spp (esineb resistentseid tüvesid), *Escherichia coli*, *Hafnia* spp, *Klebsiella* spp, *Peptococcus* spp, *Peptostreptococcus* spp, *Prevotella* spp, *Proteus* spp (esineb resistentseid tüvesid), *Pseudomonas* spp (esineb resistentseid tüvesid), *Serratia* spp, *Staphylococcus* spp (v.a MRSA ja MRSE), *Streptococcus* spp (k.a PRSP).

NB! *Legionella*, *Chlamydia*, *Mycoplasma*, *Xanthomonas* (*Stenotrophomonas maltophilia*), *Enterococcus faecium* ja metitsilliinresistentsed stafülokokid on osutunud meropeneemi suhtes resistentseteks. Resistentsus esineb 1-10%-l *Pseudomonas aeruginosa* tüvedest ning on sage (ligikaudu 40%) koagulaas-negatiivsete stafülokokkide korral nende metitsilliin-resistentsuse tõttu. Penitsilliin-resistentsed pneumokokid ja metitsilliin-resistentne *Staphylococcus aureus* (MRSA) on Eestis harvad. Viimased tüved on meropeneemile resistentsed.

Meropeneem ja imipeneem on sarnased kliinilise kasutusala ja multiresistentsete mikroorganismide vastase aktiivsuse poolest. Siiski toimib meropeneem tugevamalt *Pseudomonas aeruginosa* vastu ning omab *in vitro* toimet imipeneem-resistentsete tüvede vastu.

Meropeneem omab *in vitro* toimet paljude teiste beetalaktamaaside suhtes resistentsete tüvede vastu. Seda saab osaliselt seletada suurenenud stabiilsusega võrreldes teiste beetalaktamaasidega. Tavalised on olukorrad, kus teistesse antibakteriaalsete preparaatide klassi kuuluvate preparaatide, nagu aminoglükosiidid või kinoloonid, suhtes resistentsed tüved on *in vitro* tundlikud.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Tervetel vabatahtlikel läbiviidud 30 min ühekordse meropeneemi infusiooni järgselt olid vereplasma tippkontsentratsioonid 11 mcg/ml 250 mg annuse korral, 23 mcg/ml 500 mg annuse korral, 49 mcg/ml 1 g annuse korral ja 115 mcg/ml 2 g annuse korral.

Absoluutne farmakokineetiline seos annuse suuruse ning C_{max} ja AUC vahel puudub. Plasma kliirensi vähenemisel 287 ml/min-st kuni 205 ml/min-ni olid annuse piirid 250 mg kuni 2 g.

Tervetel vabatahtlikel teostatud 5 min meropeneemi süste järgselt on vereplasma tippkontsentratsioonid 52 mcg/ml 500 mg annuse korral ning 112 mcg/ml 1 g annuse korral.

Kolme rühmaga risturingus võrreldi 1 g meropeneemi veenisiseseid infusioone 2, 3 ja 5 minuti jooksul. Nimetatud kestusega infusioonid andsid vereplasma kontsentratsioonideks vastavalt 110, 91 ja 94 mcg/l.

Pärast 500 mg annuse veeni manustamist väheneb meropeneemi sisaldus plasmas kuni 1 mcg/ml 6 tunni jooksul pärast manustamist. Mitmekordsete annuste manustamisel 8 tunniste intervallidega normaalse neerufunktsiooniga patsientidele ei teki meropeneemi kumulatsiooni.

Normaalse neerufunktsiooni korral on eliminatsiooni poolväärtusaeg umbes 1 tund. Meropeneemi seonduvus plasmavalkudega on 2%.

Umbes 70% veeni manustatud annusest eritub 12 tunni jooksul uriiniga muutumatult. Ravii eritumine neerude kaudu jätkub ka veidi pärast 12 tunni möödumist manustamisest. Pärast 12 tundi on ravimi eritumine uriiniga vaevumärgatav. 500 mg annuse manustamise järgselt on 5 tunni jooksul meropeneemi kontsentratsioon uriinis 10 mcg/ml. 500 mg annuse manustamisel 8 tunniste intervallidega või 1 g annuse manustamisel 6 tunniste intervallidega ei täheldatud normaalse neerufunktsiooniga vabatahtlikel meropeneemi kumulatsiooni plasmas ega uriinis.

Meropeneemi ainus metaboliit on mikrobioloogiliselt inaktiivne.

Meropeneem penetreerub hästi enamikesse kehavedelikesse ning kudedesse, ka seljaajuvedelikku, saavutades bakteriaalse meningiidiga patsientidel kontsentratsiooni, mis on vajalik enamike bakterite inhibeerimiseks.

Uuringud imikutel ja väikelastel on näidanud, et MERONEM'i farmakokineetika on lastel ja täiskasvanutel sarnane. 3...5-kuulistel lastel oli meropeneemi poolväärtusaeg 1,75 tundi. Meropeneemi kontsentratsioon suureneb lineaarselt annuse tõustes ning on kogu soovitud annuse vahemikus 10..40 mg/kg kohta.

Neerupuudulikkusega patsientidel läbiviidud uuringud näitavad, et meropeneemi plasmakliirens korreleerub kreatiniini kliirensiga. Neerupuudulikkuse korral tuleb annust kohandada.

Eakatel inimestel läbiviidud uuringud näitavad plasmakliirensi aeglustumist, mis korreleerus vanusega seotud kreatiniini kliirensi aeglustumisega.

Uuringud maksahaigusi põdevatel patsientidel on näidanud, et maksahaigus ei mõjusta meropeneemi farmakokineetikat.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Loomkatsetes ilmneb, et meropeneem on hästi talutav neerude poolt. Neerude tubulaarsed kahjustused olid hiirtel ja koertel histoloogiliselt jälgitavad alles nii suurte annuste juures nagu 2000 mg/kg ja enam.

Meropeneem on üldiselt hästi talutav kesknärvisüsteemi poolt. Mõju (krambid rottidel ja oksendamine koertel) oli jälgitav ainult nii suurte annuste juures nagu 2000 mg/kg ja enam.

Intravenoosel manustamisel on närilistel meropeneemi DL₅₀ suurem kui 2000 mg/kg. Kuuekuulistel korduvannuse uuringutel koertel, kus kasutati annust 500 mg/kg, leiti ainult kergeid kõrvaltoimeid, nagu erütrotsüütide mõõtmete vähenemine ja maksa suurenemine.

Viies läbiviidud uuringus puuduvad tõendid preparaadi mutageensuse kohta; viljakusega seotud toksilisuse ja teratogeensuse kohta ei ole tõendeid maksimaalses annuses läbiviidud uuringutes rottidel ja ahvidel (järglase kaalu langetavat toimet mitteomava annuse tase oli rottidel 120 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. Lihasesisesed ravimvormid põhjustasid süstekoha pöörduvat nekroosi.

Meropeneemi ainus metaboliit on loomkatsetes sarnase madala toksilisusega.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

MERONEM, infusioonilahuse ja süstelahuse pulber 500 mg sisaldab 104 mg veevaba naatriumkarbonaati.

MERONEM, infusioonilahuse ja süstelahuse pulber 1 g sisaldab 208 mg veevaba naatriumkarbonaati.

6.2 Sobimatus

MERONEM võib segada lõigus 6.6 toodud infusioonilahustega. MERONEMi ei tohi segada lahustega, mis sisaldavad teisi ravimeid.

6.3 Kõlblikkusaeg

4 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

Mitte hoida sügavkülmas.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Viaalid I tüüpi klaasist, 500 mg ja 1 g, 10 viaali pakendis.

6.6 Kasutamise- ja käsitsemisjuhend

On soovitatav, et veenisüstiks või -infusiooniks kasutatakse värskest valmistatud MERONEMi lahust. Manustamisvalmis MERONEMi lahused säilivad toatemperatuuril (15-25 °C) ja külmkapis (4 °C) vastavalt alltoodud tabelile.

Lahus (1-20 mg/ml)	Stabiilsus tundides	
	kuni 25 °C	kuni 4 °C
Viaalid süsteveega	8	48
Infusioonilahused, mille valmistamiseks on kasutatud:		
0,9% naatriumkloriidilahus	10	48
5% glükoosilahus	3	14
10% glükoosilahus	2	8
5% glükoosilahus koos 0,9% naatriumkloriidilahusega	3	14
5% glükoosilahus koos 0,2 % naatriumkloriidilahusega	3	18
5% glükoosilahus koos 0,15% kaaliumkloriidilahusega	3	14
5% glükoosilahus koos 0,02% naatriumvesinikkarbonaadilahusega	2	18
5% glükoosilahus koos Ringeri laktaadilahusega	3	18
5% glükoosilahus koos 0,18% naatriumkloriidilahusega	4	20
5% glükoosilahus koos Normosol-M lahusega	3	20
2,5% glükoosilahus koos 0,45% naatriumkloriidilahusega	2	24
2,5% mannitoolilahus	4	20
10% mannitoolilahus	3	20
Ringeri süstelahus	8	48
Ringeri laktaadi süstelahus	8	48
Ringeri laktaadi süstelahus 1/6N	8	24
5% naatriumvesinikkarbonaadi süstelahus	3	16
6% dekstraan 70 0,9% naatriumkloriidilahuses	4	24
6% dekstraan 70 5% naatriumkloriidilahuses	2	18

MERONEMi intravenoosse süstelahuse valmistamiseks kasutatakse 500 mg meropeneemi korral 10 ml süstevett, 1 g meropeneemi korral 20 ml süstevett. Valmis süstelahus on värvitu või kergelt kollakas lahuse kontsentratsiooniga 50 mg/ml.

MERONEMi intravenoosse infusioonilahuse valmistamiseks viiakse valitud infusioonilahus injektiooniviaali ning segatakse, seejärel lahjendatakse soovitava mahuni soovitud infusioonilahuses.

MERONEMi lahuseid ei tohi külmutada. MERONEMi ei tohi segada teiste ravimite lahustega või lisada neile.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

AstraZeneca UK Limited
15 Stanhope Gate
London W1K 1LN
Ühendkuningriik

8. MÜÜGILOA NUMBER

MERONEM, infusioonilahuse ja süstelahuse pulber , 500 mg: 162597
MERONEM, infusioonilahuse ja süstelahuse pulber , 1 g: 162697

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

MERONEM, infusioonilahuse ja süstelahuse pulber , 500 mg: 2002-02-08/09.03.2007
MERONEM, infusioonilahuse ja süstelahuse pulber , 1 g: 2002-02-08/09.03.2007

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud märtsis 2007