

LISA I

**RAVIMI NIMETUSTE, RAVIMVORMI, TUGEVUSE, MANUSTAMISVIISIDE, MÜÜGILOA
HOIJATE LOETELU LIKMESRIIKIDES**

<u>Liikmesriik</u> <u>EL/EMP</u>	<u>Müügiloa hoidja</u>	<u>Nimi</u>	<u>Tugevus</u>	<u>Ravimvorm</u>	<u>Manustamisviis</u>	<u>Pakendi sisu</u> <u>(kontsentratsioon)</u>
Austria	AstraZeneca Österreich GmbH, Schwarzenbergplatz 7 A-1037 Wien Austria	Optinem i.v. 500 mg - Trockenstechampullen	500 mg	Infusioonilahuse ja süstelahuse pulber	Veenisisene	500 mg/20ml
Austria	AstraZeneca Österreich GmbH, Schwarzenbergplatz 7 A-1037 Wien Austria	Optinem i.v. 1 g - Trockenstechampullen	1 g	Infusioonilahuse ja süstelahuse pulber	Veenisisene	1g /30ml
Belgia	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 1180 Brussel Belgia	Meronem IV 500mg	500 mg	Infusioonilahuse ja süstelahuse pulber	Veenisisene	500 mg/20 ml
Belgia	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 1180 Brussel Belgia	Meronem IV 1g	1 g	Infusioonilahuse ja süstelahuse pulber	Veenisisene	1g/30 ml
Bulgaaria	AstraZeneca UK Limited 600 Capability Green Luton Bedfordshire LU1 3LU Ühendkuningriik	Meronem	500 mg	Infusioonilahuse ja süstelahuse pulber	Veenisisene	500 mg/20 ml
Bulgaaria	AstraZeneca UK Limited 600 Capability Green Luton Bedfordshire LU1 3LU Ühendkuningriik	Meronem	1 g	Infusioonilahuse ja süstelahuse pulber	Veenisisene	1g/30 ml
Küpros	AstraZeneca UK Ltd. Silk Road Business Park 1 Macclesfield Cheshire SK10 2NA Ühendkuningriik	MERONEM	500 mg	Infusioonilahuse ja süstelahuse pulber	Veenisisene	500 mg/20 ml

<u>Liikmesriik</u> <u>EL/EMP</u>	<u>Müügiloa hoidja</u>	<u>Nimi</u>	<u>Tugevus</u>	<u>Ravimvorm</u>	<u>Manustamisviis</u>	<u>Pakendi sisu</u> <u>(kontsentratsioon)</u>
Küpros	AstraZeneca UK Ltd. Silk Road Business Park 1 Macclesfield Cheshire SK10 2NA Ühendkuningriik	MERONEM	1 g	Infusioonilahuse ja süstelahuse pulber	Veenisisene	1g/30 ml
Tšehhi	AstraZeneca UK Ltd. Silk Road Business Park 1 Macclesfield Cheshire SK10 2NA Ühendkuningriik	MERONEM	500 mg	Infusioonilahuse ja süstelahuse pulber	Veenisisene	500 mg/20 ml
Tšehhi	AstraZeneca UK Ltd. Silk Road Business Park 1 Macclesfield Cheshire SK10 2NA Ühendkuningriik	MERONEM	1 g	Infusioonilahuse ja süstelahuse pulber	Veenisisene	1g/30 ml
Taani	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 2620 Albertslund Taani	MERONEM	500 mg	Infusioonilahuse ja süstelahuse pulber	Veenisisene	500 mg/20 ml
Taani	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 2620 Albertslund Taani	MERONEM	1 g	Infusioonilahuse ja süstelahuse pulber	Veenisisene	1g/30 ml
Eesti	AstraZeneca UK Limited 15 Stanhope Gate London W1K 1LN Ühendkuningriik	Meronem	500mg	Infusioonilahuse ja süstelahuse pulber	Veenisisene	500 mg/10 ml
Eesti	AstraZeneca UK Limited 15 Stanhope Gate London W1K 1LN Ühendkuningriik	Meronem	1g	Infusioonilahuse ja süstelahuse pulber	Veenisisene	1g/20 ml

<u>Liikmesriik</u> <u>EL/EMP</u>	<u>Müügiloa hoidja</u>	<u>Nimi</u>	<u>Tugevus</u>	<u>Ravimvorm</u>	<u>Manustamisviis</u>	<u>Pakendi sisu</u> <u>(kontsentratsioon)</u>
Soome	AstraZeneca Oy Luomanportti 3 FI-02200 Espoo Soome	Meronem 500mg	500 mg	Infusioonilahuse ja süstelahuse pulber	Veenisisene	500 mg/20 ml
Soome	AstraZeneca Oy Luomanportti 3 FI-02200 Espoo Soome	Meronem 1g	1 g	Infusioonilahuse ja süstelahuse pulber	Veenisisene	1g/30 ml
Prantsusmaa	AstraZeneca 1, Place Renault 92844 RUEIL-MALMAISON Cédex Prantsusmaa	MERONEM 500mg poudre pour solution injectable IV	500mg	Infusioonilahuse ja süstelahuse pulber	Veenisisene	500 mg/20 ml
Prantsusmaa	AstraZeneca 1, Place Renault 92844 RUEIL-MALMAISON Cédex Prantsusmaa	MERONEM 1g poudre pour solution injectable IV	1g	Infusioonilahuse ja süstelahuse pulber	Veenisisene	1g/30 ml
Saksamaa	AstraZeneca GmbH Tinsdaler Weg 183 22880 Wedel Postal 22876 Wedel Saksamaa	Meronem 500 mg	500 mg	Infusioonilahuse ja süstelahuse pulber	Veenisisene	500 mg/10 ml 5 mg/ml
Saksamaa	AstraZeneca GmbH Tinsdaler Weg 183 22880 Wedel Postal 22876 Wedel Saksamaa	Meronem 1000 mg	1 g	Infusioonilahuse ja süstelahuse pulber	Veenisisene	1g/20 ml 5 mg/ml
Kreeka	CANA Pharmaceutical Laboratories Societe Anonyme 446 Irakliou Ave. GR-141 22 Iraklion Attikis, Kreeka	Meronem	500 mg	Infusioonilahuse ja süstelahuse pulber	Veenisisene	500 mg/20 ml

<u>Liikmesriik</u> <u>EL/EMP</u>	<u>Müügiloa hoidja</u>	<u>Nimi</u>	<u>Tugevus</u>	<u>Ravimvorm</u>	<u>Manustamisviis</u>	<u>Pakendi sisu</u> <u>(kontsentratsioon)</u>
Kreeka	CANA Pharmaceutical Laboratories Societe Anonyme 446 Irakliou Ave GR-141 22 Iraklion Attikis, Kreeka	Meronem	1 g	Infusioonilahuse ja süstelahuse pulber	Veenisisene	1g/30 ml
Ungari	AstraZeneca Kft.- Hungary H-2045 Törökbálint Park u. 3. Ungari	Meronem 500mg intravenas injekcio	500mg	Infusioonilahuse ja süstelahuse pulber	Veenisisene	500 mg/20 ml
Ungari	AstraZeneca Kft. - Hungary H-2045 Törökbálint Park u. 3. Ungari	Meronem 1g intravenas injekcio	1g	Infusioonilahuse ja süstelahuse pulber	Veenisisene	1g/30 ml
Island	AstraZeneca UK Ltd. Alderley Park Macclesfield Cheshire SK10 4TF Ühendkuningriik	Meronem 500 mg stungulyfs-/ innrennslisstofn, lausn.	500mg	Infusioonilahuse ja süstelahuse pulber	Veenisisene	500 mg/20 ml
Island	AstraZeneca UK Ltd. Alderley Park Macclesfield Cheshire SK10 4TF Ühendkuningriik	Meronem 1 g stungulyfs- /innrennslisstofn, lausn.	1g	Infusioonilahuse ja süstelahuse pulber	Veenisisene	1g/30 ml
Iirimaa	AstraZeneca UK Limited 600 Capability Green Luton Bedfordshire LU1 3LU Ühendkuningriik	Meronem IV 0.5 g powder for solution for injection or infusion.	0.5g	Infusioonilahuse ja süstelahuse pulber	Veenisisene	500 mg/20 ml
Iirimaa	AstraZeneca UK Limited 600 Capability Green Luton Bedfordshire LU1 3LU Ühendkuningriik	Meronem IV 1 g powder for solution for injection or infusion.	1g	Infusioonilahuse ja süstelahuse pulber	Veenisisene	1g/30 ml

<u>Liikmesriik</u> <u>EL/EMP</u>	<u>Müügiloa hoidja</u>	<u>Nimi</u>	<u>Tugevus</u>	<u>Ravimvorm</u>	<u>Manustamisviis</u>	<u>Pakendi sisu</u> <u>(kontsentratsioon)</u>
Itaalia	AstraZeneca S.p.A. Palazzo Volta Via Francesco Sforza 20080 Basiglio (Milano) Itaalia	MERREM 500 mg polvere per soluzione iniettabile per uso endovenoso	500 mg	Infusioonilahuse ja süstelahuse pulber	Veenisisene	500 mg
Itaalia	AstraZeneca S.p.A. Palazzo Volta Via Francesco Sforza 20080 Basiglio (Milano) Itaalia	MERREM 1000 mg polvere per soluzione iniettabile per uso endovenoso	1 g	Infusioonilahuse ja süstelahuse pulber	Veenisisene	1g
Itaalia	AstraZeneca S.p.A. Palazzo Volta Via Francesco Sforza 20080 Basiglio (Milano) Itaalia	MERREM 500 mg polvere e solvete per soluzione iniettabile per uso intramuscolare	500 mg	Infusioonilahuse ja süstelahuse pulber	Veenisisene	500 mg/2 ml (ei ole turul)
Itaalia	AstraZeneca S.p.A. Palazzo Volta Via Francesco Sforza 20080 Basiglio (Milano) Itaalia	MERREM 250 mg polvere e solvete per soluzione iniettabile per uso endovenoso	250 mg	Infusioonilahuse ja süstelahuse pulber	Veenisisene	250 mg/5 ml (ei ole turul)
Itaalia	AstraZeneca S.p.A. Palazzo Volta Via Francesco Sforza 20080 Basiglio (Milano) Itaalia	MERREM 500 mg polvere e solvete per soluzione iniettabile per uso endovenoso	500 mg	Infusioonilahuse ja süstelahuse pulber	Veenisisene	500 mg/10 ml (ei ole turul)
Itaalia	AstraZeneca S.p.A. Palazzo Volta Via Francesco Sforza 20080 Basiglio (Milano) Itaalia	MERREM 1000 mg polvere e solvete per soluzione iniettabile per uso endovenoso	1 g	Infusioonilahuse ja süstelahuse pulber	Veenisisene	1g/20 ml (ei ole turul)

<u>Liikmesriik</u> <u>EL/EMP</u>	<u>Müügiloa hoidja</u>	<u>Nimi</u>	<u>Tugevus</u>	<u>Ravimvorm</u>	<u>Manustamisviis</u>	<u>Pakendi sisu</u> <u>(kontsentratsioon)</u>
Itaalia	AstraZeneca S.p.A. Palazzo Volta Via Francesco Sforza 20080 Basiglio (Milano) Itaalia	MERREM 250 mg polvere e solvente per soluzione per infusione	250 mg	Infusioonilahuse ja süstelahuse pulber	Veenisisene	250 mg/100 ml (ei ole turul)
Itaalia	AstraZeneca S.p.A. Palazzo Volta Via Francesco Sforza 20080 Basiglio (Milano) Itaalia	MERREM 500 mg polvere e solvente per soluzione per infusione	500 mg	Infusioonilahuse ja süstelahuse pulber	Veenisisene	500 mg/100 ml (ei ole turul)
Itaalia	AstraZeneca S.p.A. Palazzo Volta Via Francesco Sforza 20080 Basiglio (Milano) Itaalia	MERREM 1000 mg polvere e solvente per soluzione per infusione	1 g	Infusioonilahuse ja süstelahuse pulber	Veenisisene	1 g/100 ml (ei ole turul)
Läti	AstraZeneca UK Ltd. Silk Road Business Park 1 Macclesfield Cheshire SK10 2NA Ühendkuningriik	Meronem 500mg	500mg	Infusioonilahuse ja süstelahuse pulber	Veenisisene	500 mg/20 ml
Läti	AstraZeneca UK Ltd. Silk Road Business Park 1 Macclesfield Cheshire SK10 2NA Ühendkuningriik	Meronem 1g	1g	Infusioonilahuse ja süstelahuse pulber	Veenisisene	1g/30 ml
Leedu	AstraZeneca UK Ltd. Silk Road Business Park 1 Macclesfield Cheshire SK10 2NA Ühendkuningriik	Meronem IV	500 mg	Infusioonilahuse ja süstelahuse pulber	Veenisisene	500 mg/10 ml

<u>Liikmesriik</u> <u>EL/EMP</u>	<u>Müügiloa hoidja</u>	<u>Nimi</u>	<u>Tugevus</u>	<u>Ravimvorm</u>	<u>Manustamisviis</u>	<u>Pakendi sisu</u> <u>(kontsentratsioon)</u>
Leedu	AstraZeneca UK Ltd. Silk Road Business Park 1 Macclesfield Cheshire SK10 2NA Ühendkuningriik	Meronem IV	1 g	Infusioonilahuse ja süstelahuse pulber	Veenisisene	1g/20 ml
Luksemburg	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 1180 Brussel, Belgia	Meronem IV 500mg	500mg	Infusioonilahuse ja süstelahuse pulber	Veenisisene	500 mg/20 ml
Luksemburg	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 1180 Brussel, Belgia	Meronem IV 1g	1g	Infusioonilahuse ja süstelahuse pulber	Veenisisene	1g/30 ml
Malta	AstraZeneca UK Ltd. Silk Road Business Park 1 Macclesfield Cheshire SK10 2NA Ühendkuningriik	Meronem IV 0.5 g powder for solution for injection or infusion.	0.5g	Infusioonilahuse ja süstelahuse pulber	Veenisisene	500 mg/20 ml
Malta	AstraZeneca UK Ltd. Silk Road Business Park 1 Macclesfield Cheshire SK10 2NA Ühendkuningriik	Meronem IV 1 g powder for solution for injection or infusion.	1g	Infusioonilahuse ja süstelahuse pulber	Veenisisene	1g/30 ml
Holland	AstraZeneca BV Louis Pasteurlaan 5 2719 EE, Zoetermeer, Holland	Meronem i.v.	250 mg	Infusioonilahuse ja süstelahuse pulber	Veenisisene	Tühistamise protsessis
Holland	AstraZeneca BV Louis Pasteurlaan 5 2719 EE, Zoetermeer, Holland	Meronem i.v.	500 mg	Infusioonilahuse ja süstelahuse pulber	Veenisisene	500 mg/20 ml
Holland	AstraZeneca BV Louis Pasteurlaan 5 2719 EE, Zoetermeer, Holland	Meronem i.v.	1 g	Infusioonilahuse ja süstelahuse pulber	Veenisisene	1g/30 ml

<u>Liikmesriik</u> <u>EL/EMP</u>	<u>Müügiloa hoidja</u>	<u>Nimi</u>	<u>Tugevus</u>	<u>Ravimvorm</u>	<u>Manustamisviis</u>	<u>Pakendi sisu</u> <u>(kontsentratsioon)</u>
Norra	AstraZeneca AS Hoffsveien 70 B/Postboks 200 Vinderen 0319 OSLO Norra	Meronem	500 mg	Infusioonilahuse ja süstelahuse pulber	Veenisisene	500 mg/20 ml
Norra	AstraZeneca AS Hoffsveien 70 B/Postboks 200 Vinderen 0319 OSLO Norra	Meronem	1 g	Infusioonilahuse ja süstelahuse pulber	Veenisisene	1g/30 ml
Poola	AstraZeneca UK Ltd. Silk Road Business Park 1 Macclesfield Cheshire SK10 2NA Ühendkuningriik	Meronem	500 mg	Infusioonilahuse ja süstelahuse pulber	Veenisisene	500 mg/20 ml
Poola	AstraZeneca UK Ltd. Silk Road Business Park 1 Macclesfield Cheshire SK10 2NA Ühendkuningriik	Meronem	1 g	Infusioonilahuse ja süstelahuse pulber	Veenisisene	1g/30 ml
Portugal	AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Humberto Madeira, n.º 7, Valejas 2745-663 Barcarena, Portugal	Meronem	500mg	Infusioonilahuse ja süstelahuse pulber	Veenisisene	500 mg/2 ml (ei ole turul)
Portugal	AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Humberto Madeira, n.º 7, Valejas 2745-663 Barcarena, Portugal	Meronem	500mg	Infusioonilahuse ja süstelahuse pulber	Veenisisene	500 mg/20 ml

<u>Liikmesriik</u> <u>EL/EMP</u>	<u>Müügiloa hoidja</u>	<u>Nimi</u>	<u>Tugevus</u>	<u>Ravimvorm</u>	<u>Manustamisviis</u>	<u>Pakendi sisu</u> <u>(kontsentratsioon)</u>
Portugal	AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Humberto Madeira, n.º 7, Valejas 2745-663 Barcarena, Portugal	Meronem	1 g	Infusioonilahuse ja süstelahuse pulber	Veenisisene	1g/30 ml
Rumeenia	AstraZeneca UK Limited 600 Capability Green Luton Bedfordshire LU1 3LU Ühendkuningriik	Meronem i.v. 500 mg	500 mg	Infusioonilahuse ja süstelahuse pulber	Veenisisene	500 mg/20 ml
Rumeenia	AstraZeneca UK Limited 600 Capability Green Luton Bedfordshire LU1 3LU Ühendkuningriik	Meronem i.v. 1g	1g	Infusioonilahuse ja süstelahuse pulber	Veenisisene	1g/30 ml
Slovakkia	AstraZeneca UK Ltd. Silk Road Business Park 1 Macclesfield Cheshire SK10 2NA Ühendkuningriik	Meronem 500mg i.v.	500 mg	Infusioonilahuse ja süstelahuse pulber	Veenisisene	500 mg/20 ml
Sloveenia	AstraZeneca UK Limited 15 Stanhope Gate London W1K 1LN Ühendkuningriik	Meronem 500mg prasek za raztopino za injiciranje ali infundiranje	500 mg	Infusioonilahuse ja süstelahuse pulber	Veenisisene	50 mg/ml
Sloveenia	AstraZeneca UK Limited 15 Stanhope Gate London W1K 1LN Ühendkuningriik	Meronem 1g prasek za raztopino za injiciranje ali infundiranje	1 g	Infusioonilahuse ja süstelahuse pulber	Veenisisene	50 mg/ml

<u>Liikmesriik</u> <u>EL/EMP</u>	<u>Müügiloa hoidja</u>	<u>Nimi</u>	<u>Tugevus</u>	<u>Ravimvorm</u>	<u>Manustamisviis</u>	<u>Pakendi sisu</u> <u>(kontsentratsioon)</u>
Hispaania	AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A. C/ Serrano Galvache 56 Edificio Roble 28033 Madrid Hispaania	Meronem I.V., 500	500 mg	Infusioonilahuse ja süstelahuse pulber	Veenisisene	500 mg/20 ml
Hispaania	AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A. C/ Serrano Galvache 56 Edificio Roble 28033 Madrid Hispaania	Meronem I.V., 1000	1 g	Infusioonilahuse ja süstelahuse pulber	Veenisisene	1g/30 ml
Rootsi	AstraZeneca AB S-15185 Södertälje Rootsi	Meronem	500 mg	Infusioonilahuse ja süstelahuse pulber	Veenisisene	500 mg/10 ml süstamiseks või varieeruv kontsentratsioon infusiooniks
Rootsi	AstraZeneca AB S-15185 Södertälje Rootsi	Meronem	1 g	Infusioonilahuse ja süstelahuse pulber	Veenisisene	1g/20 ml süstamiseks või varieeruv kontsentratsioon infusiooniks
Ühendkuningriik	AstraZeneca UK Limited 600 Capability Green Luton Bedfordshire LU1 3LU Ühendkuningriik	Meronem IV 500mg	500mg	Infusioonilahuse ja süstelahuse pulber	Veenisisene	500 mg/20 ml
Ühendkuningriik	AstraZeneca UK Limited 600 Capability Green Luton Bedfordshire LU1 3LU Ühendkuningriik	Meronem IV 1g	1 g	Infusioonilahuse ja süstelahuse pulber	Veenisisene	1g/30 ml

II LISA

**EUROOPA RAVIAMETI ESITATUD TEADUSLIKUD JÄRELDUSED NING RAVIMI
OMADUSTE KOKKUVÕTTE, MÄRGISTUSE JA PAKENDI INFOLEHE MUUTMISE
ALUSED**

TEADUSLIKUD JÄRELDUSED

MERONEMI JA SARNASTE NIMETUSTE (vt I lisa) TEADUSLIKU HINDAMISE ÜLDKOKKUVÕTE

Meropeneem on beetalaktaamide rühma ja karbapeneemide klassi kuuluv antibakteriaalne ravim, millel on laia toimespektriga *in vitro* aktiivsus grampositiivsete ja gramnegatiivsete, aeroobsete ja anaeroobsete patogeenide vastu, sealhulgas laia toimespektriga beetalaktamaasi (ESBL) ja kromosomaalset AMPC-beetalaktamaasi tekitavate sugukonna *Enterobacteriaceae* bakterite vastu. Nagu ka muud beetalaktamaased antibiootikumid, inhibeerib meropeneem bakterimembraani sünteesi, kuid on beetalaktamaaside või tsefalosporinaaside toimele lagundamise suhtes resistentne.

Inimravimite komitee märkis, et käesoleva ravimi ravimi omaduste kokkuvõtte ühtlustamise menetlus hõlmab unikaalse intravenoosse ravimvormi kaht tugevust (500 mg ja 1 g).

Inimravimite komitee hindas meropeneemi ravimiteabe mitmeid ebakõlalisi osi ja võttis vastu muudetud ravimiteabe. Peamised ühtlustatavad osad olid järgmised.

– Kvaliteediküsimused

Müügiloa hoidja tegi mooduli 3 ühtlustamise ettepaneku. Toimeainet meropeneemtrihüdraati toodavad kaks tootjat. Nii vahepealse HECA kui ka puhta steriilse meropeneemtrihüdraadi algne tootja on Dainippon Sumitomo Pharma Co. Ltd. (Jaapan, Ōita) ja alternatiivne tootja on ACS Dobfar SpA (Itaalia, Milano). Viimase tootja on heaks kiitnud ka enamik liikmesriike ja seetõttu mainitakse teda ühtlustatud dokumentides.

Esitatud teave peegeldab seda, mis on käesoleval ajal heaks kiidetud ettevõtete Dainippon Sumitomo Pharma ja ACS Dobfar SpA jaoks ning sisaldab seni lisatud teavet ja tehtud muudatusi.

Kvaliteedimoodulis esitatud teavet ravimite stabiilsuse kohta on täiendatud uusima kaubandusliku teabega, mis toetab 4-aastast kõlblikkusaega, kui ravimeid hoitakse temperatuuril alla 30 °C.

Samuti ühtlustati ravimi omaduste kokkuvõtte jaotised, mis käsitlevad toimiku kvaliteediaspekte, nimelt jaotised 6.3 ja 6.4. Müügiloa hoidja on kohustunud esitama edasised andmed kindlaksmääratud ajal, mida ta on täpsustanud oma 23. juuli 2009 kohustuskirjas.

– Ohutuse ja efektiivsuse küsimused

4.1 – Näidustused

Pneumoonia, sealhulgas keskkonnatekkene ja haiglatekkene pneumoonia

Algse müügiloa taotluse ajal esitatud kliiniline programm kirjeldas 6 kliinilist uuringut, milles osales ligikaudu 1200 patsienti, kellest ligikaudu 650 patsienti raviti meropeneemiga. Nendes uuringutesse kaasati alumiste hingamisteede infektsioonidega alumiste hingamisteede infektsioonidega patsiente, mis oli tol ajal asjakohane. Müügiloa hoidja esitas ülevaate alumiste hingamisteede infektsioonidega seotud patogeenidest, sealhulgas alumiste hingamisteede infektsioonide isoleeritud tavaliste patogeenide vähima inhibeeriva kontsentratsiooni (MIC) kokkuvõtlikud andmed.

Kuigi on teada, et mitte kõik keskkonnatekkese pneumooniaga patsiendid ei vaja ravi karbapeneemiga, väitis müügiloa hoidja, et näidustust ei ole vaja piirata ainult raskete juhtumitega, sest raskusele viitab juba ravimi manustamistee ja pakendi muu märgistus. Võttes arvesse kogu seda teavet, leidis inimravimite komitee, et puudub kohustuslik vajadus määrata keskkonnatekkese pneumoonia

kategooriat, sest ei ole tõenäoline, et tervishoiutöötaja hakkab kasutama intravenooset ravimit kerge keskkonnatekkese pneumoonia raviks.

Seevastu võttes arvesse vastavaid patogeene ja nende infektsioonide võimalikku raskust, hiljutisi kliinilisi uuringuid, kliinilist tava, praegust mikrobioloogilist konteksti, rahvusvahelisi ja riiklikke suuniseid ning võttes arvesse antibiootikumide kohast kasutamist, võib meropeneemi pidada sobivaks antibakteriaalseks raviks haiglatekkese pneumoonia korral. Kuigi nosokomiaalse pneumoonia ja ventilaatorpneumoonia bakterioloogia on sarnane, on patsientide üldseisundi raskus ja ravitulemused piisavalt erinevad täheldamiseks, et efektiivsust ventilaatorpneumoonia korral ei saa ekstrapoleerida efektiivsuseks nosokomiaalse pneumoonia korral. Peale selle ei ole meropeneemi ventilaatorpneumooniat kliinilistes uuringutes formaalselt hinnatud. Sel põhjusel nõustus inimravimite komitee, et patsientide üldseisundi raskus ja ravitulemused on piisavalt erinevad, et vältida ventilaatorpneumoonia korral oleva efektiivsuse ekstrapoleerimist haiglatekkese pneumoonia korral olevaks efektiivsuseks.

Inimravimite komitee kinnitas järgmise näidustuse:

pneumoonia, sealhulgas keskkonnatekkene ja haiglatekkene pneumoonia.

Pneumoonia näidustuse põhjendused on nii täiskasvanutel kui ka lastel samad. Pediaatrilise populatsiooni osas nõustus inimravimite komitee müügiloa hoidjaga, et märkida „3 kuud“ väikseimaks piirvanuseks, kuid leiab, et tuleb alles jätta võimalus ravida alla 3 kuu vanuseid lapsi, sealhulgas vastsündinuid.

Bronhopulmonaalsed infektsioonid tsüstilise fibroosi korral

Alge müügiloa taotluse ajal esitatud kliiniline programm kirjeldas 1 kliinilist uuringut, milles osales 40 patsienti, kellest 27 patsienti raviti meropeneemiga. Selle ja järgmise, pärast esmakordset registreerimist toimunud uuringu (122 patsienti, kellest 70 said meropeneemi kombinatsioonis tobramütsiiniga) tulemused näitavad, et meropeneem on efektiivne alumiste hingamisteede infektsioonide ravis tsüstilise fibroosiga patsientidel ja sarnaneb efektiivsuse poolest tseftasidiimiga kasutatuna ainuravimina või kombinatsioonis tobramütsiiniga. Esitati kokkuvõtlikud vähima inhabeeriva kontsentratsiooni (MIC) andmed tavaliste kopsupatogeenide kohta, mis isoleeriti mõlema uuringu tsüstilise fibroosiga patsientidelt.

AstraZeneca pakub, et mitmest jälgimisprogrammist pärit Euroopa isolaatide tundlikkusandmete ja kliiniliste andmete alusel tuleb bakterid *P. aeruginosa* ja *Burkholderia cepacia* nimetada liikideks, mis võivad olla meropeneemi suhtes resistentsed. Kuigi muud ravimid on *P. aeruginosa* vastu aktiivsed, eelistavad meditsiinitöötajad võimalust ravimeid valida, millega lahendada ajutise tundlikkuse vähenemise probleem (antibiootikumide perioodiline vahetamine), samuti allergia või muu talumatuse probleemid. Enamik spetsialiste soovivad tsüstilise fibroosiga patsientide ravimiseks kasutada antibiootikumide kombinatsioone, sealhulgas intravenoosseid, suu kaudu või inhalatsiooni teel manustatavaid kombinatsioone. Müügiloa hoidja käsitles Meronemi kasulikkuse andmeid, mis pärinesid uuringutest, riiklikest ja rahvusvahelistest identifitseeritud patsientide / eriloaga kasutamise uuringute andmetest ja võrdlusuuringutest. Samuti vaadeldi alternatiivseid ravivõimalusi. Kopsutalitluse paranemine pärast tsüstilise fibroosi ägedat pulmonaalset süvenemist on oluline patsiendi elukvaliteedi ja elulemuse jaoks, sest kopsutalitluse järgi saab hästi prognoosida suremust. Sel põhjusel on kopsutalitluse paranemine peamine kasulikkus, mida võib saada ravist meropeneemiga. Piisavaid kliinilisi andmeid tsüstilise fibroosi korral kasulikkuse hindamiseks on vähe, kuid müügiloa hoidja käsitles kaht hiljutist uuringut, mis hindasid meropeneemi kombinatsioonis tobramütsiiniga. Üks neist uuringuist oli suurimaid tsüstilise fibroosi kliinilisi uuringuid üldse. Müügiloa hoidja on näidanud kopsutalitluse paranemist kahes meropeneemiga ravitud tsüstilise fibroosiga patsientide erilubade alusel kasutamise programmis.

Andmed Meronemi ohutuse kohta tsüstilise fibroosi korral pärinesid uuringutest, riiklikest ja rahvusvahelistest identifitseeritud patsientide / eriloaga kasutamise andmetest ning käsitleti ka meropeneemi ja tobramütsiini või tseftasidiimi võrdlusuuringuid. Müügiloa hoidja otsis tsüstilise fibroosi anamneesiga patsientide haigusjuhte ka patsientide ohutuse andmebaasist. Kokku tuvastati 273 haigusjuhu korral 484 episoodi, mille müügiloa hoidja võttis kokku ja hindas. Müügiloa hoidja ei ole saanud teateid seoses sissehingatava või pihustatava meropeneemi kõrvaltoimetest. Käsitletud andmete alusel leidis müügiloa hoidja, et tsüstilise fibroosiga patsientide populatsioonis on ohutusprofiil samasugune kui üldiselt ja et meropeneemi talutakse hästi. Iiveldus ja maksatalitluse analüüsitulemuste muutused on kõige tavalisemad riskid ning need olid ravimi kasutamise lõpetamisel pöörduvad.

Inimravimite komitee pidas müügiloa hoidja argumente piisavateks ja kinnitas, et tsüstilise fibroosi spetsiifiline nimetamine näidustuste jaotises tuleb paigutada kohe alumiste hingamisteede infektsioonide järele:

bronhopulmonaalsed infektsioonid tsüstilise fibroosi korral.

Pediaatrilise populatsiooni osas nõustus inimravimite komitee müügiloa hoidjaga, et märkida „3 kuud“ väikseimaks piirvanuseks, kuid leidis, et tuleb alles jätta võimalus ravida alla 3 kuu vanuseid lapsi, sealhulgas vastsündinuid.

Kuseteede tüsistunud infektsioonid

Seni on toimunud 7 kuseteede infektsioonide uuringut, mida on spondeerinud AstraZeneca. Kõigi uuringute (1 põhiuuring ja 6 toetavat uuringut) tulemused on varem esitatud algses müügiloa taotluses. AstraZeneca uuringutes olid kuseteede tüsistunud infektsioonid seotud struktuursete ja/või funktsionaalsete kõrvalekalletega, nagu eesnäärme hüpertroofia, hüdronefroos, neurogeenne põis, vesikoureteraalrefluks, striktuur, kivid, kasvajak, ülemiste kuseteede infektsioon või prolaps, paigaldatud kateeter või kaasnev uroloogiline diagnostiline või kirurgiline protseduur. Samuti olid lisatud vähima inhibeeriva kontsentratsiooni kokkuvõtlikud andmed.

Karbapeneemide, sealhulgas meropeneemi sobivust kuseteede infektsioonide korral toetavad kliinilised uuringud ja kliiniline kogemus. Kliinilised suunised soovitavad kuseteede tüsistunud infektsioonide korral peneemide farmakoloogilise klassi ravimeid, eritlemata neid efektiivsuse ja ohutuse järgi. Selle põhjal ja võttes arvesse teavet peneemide farmakoloogilise klassi kohta, praegust mikrobioloogilist konteksti, kliinilist tava ja kliinilisi soovitusi, meditsiinilist vajadust peneemide järele teatud olukordades ning asjaolu, et meropeneem on ette nähtud kasutamiseks ainult raskete bakteriaalsete infektsioonide korral, mil kahtlustatakse või mille põhjuseks on muude beetalaktaamide suhtes resistentsed ja meropeneemi suhtes tundlikud patogeenid, leidis inimravimite komitee, et meropeneemi korral on vastuvõetav järgmine sõnastus ravimi omaduste kokkuvõtte näidustuste jaotises:

kuseteede tüsistunud infektsioonid.

Kuseteede tüsistunud infektsioonide näidustuse põhjendused on nii täiskasvanutel kui ka lastel samad. Pediaatrilise populatsiooni osas nõustus inimravimite komitee müügiloa hoidjaga, et märkida „3 kuud“ väikseimaks piirvanuseks, kuid leidis, et tuleb alles jätta võimalus ravida alla 3 kuu vanuseid lapsi, sealhulgas vastsündinuid.

Tüsistunud intraabdominaalsed infektsioonid

Algses müügiloa taotluse ajal esitatud kliiniline programm kirjeldas 5 kliinilist uuringut, milles osales ligikaudu 1150 intraabdominaalse infektsiooniga patsienti, kellest ligikaudu 580 patsienti raviti meropeneemiga. Pärast esialgse müügiloa taotluse menetlemist on toimunud veel 5 kliinilist uuringut, milles osales ligikaudu 650 patsienti (andmed meropeneemiga ravitud patsientide arvu kohta puuduvad). Müügiloa hoidja esitas ka loetelu intraabdominaalsete infektsioonidega seotud

patogeenidest, sealhulgas kliinilistes uuringutes isoleeritud intraabdominaalsete infektsioonide tavaliste patogeenide vähima inhibeeriva kontsentratsiooni (MIC) kokkuvõtlikud andmed.

Inimravimite komitee märkis, et väljapakutud näidustus tüsistunud intraabdominaalsete infektsioonide korral vastab kliinilisele dokumentatsioonile ja valdkonna kliinilisele kogemusele. Meropeneemi mainitakse soovitatava ravimina ravisuunistes ja näidustus „intraabdominaalsed infektsioonid“ on heaks kiidetud kõigis 29 Euroopa riigis. Seega kinnitas inimravimite, et asjakohane on järgmine näidustus:

tüsistunud intraabdominaalsed infektsioonid.

Intraabdominaalsete infektsioonide näidustuse põhjendused on nii täiskasvanutel kui ka lastel samad. Pediaatrilise populatsiooni osas nõustus inimravimite komitee müügiloa hoidjaga, et märkida „3 kuud“ väikseimaks piirvanuseks, kuid leidis, et tuleb alles jätta võimalus ravida alla 3 kuu vanuseid lapsi, sealhulgas vastsündinuid.

Sünnitusaegsed ja –järgsed infektsioonid

Alge müügiloa taotluse ajal esitatud kliiniline programm kirjeldas 1 kliinilist uuringut, milles osales ligikaudu 500 obstetrilise ja günekoloogilise infektsiooniga patsienti, kellest ligikaudu 250 patsienti raviti meropeneemiga. Selle uuringu tulemuste järgi oli meropeneem bakteriaalsete günekoloogiliste infektsioonide ravis väga efektiivne. Meropeneemi kliiniline ja bakterioloogiline efektiivsus monoterapiana oli sarnane klindamütsiini ja gentamütsiini kombinatsiooni efektiivsusega. Esitati kokkuvõtlikud vähima inhibeeriva kontsentratsiooni (MIC) andmed tavaliste günekoloogiliste patogeenide kohta, mis isoleeriti algse müügiloa taotluses esitatud kliinilises uuringus.

Inimravimite komitee leidis, et oleks ootamatu rõhutada mõnda subgünekoloogilist infektsiooni, sest tulemused piirnesid üldiste günekoloogiliste infektsioonidega, eriti kui vaadeldi spetsiifilisi allnäidustusi, nagu episitootomiat ja endometriiti. Sel põhjusel pidas inimravimite komitee asjakohasemaks rühmitada need allnäidustused üldiste nimetajate alla ja kinnitas järgmise näidustuse:

sünnitusaegsed ja –järgsed infektsioonid.

Märgiti, et sama näidustust taotleti nii täiskasvanute kui ka laste jaoks, kuigi müügiloa hoidja ei olnud teinud pediaatrilise annustamise ettepanekut. Seda siiski aktsepteeriti, kuivõrd tegu on günekoloogiliste infektsioonidega.

Naha ja nahastruktuuri tüsistunud infektsioonid

Alge müügiloa taotluse ajal esitatud kliiniline programm kirjeldas 6 kliinilist uuringut, milles osales ligikaudu 950 naha ja nahastruktuuri tüsistunud infektsioonidega patsienti, kellest ligikaudu 470 patsienti raviti meropeneemiga. Pärast esialgse müügiloa taotluse menetlemist on toimunud veel 2 kliinilist uuringut, milles osales ligikaudu 1050 patsienti, kellest ligikaudu 520 patsienti raviti meropeneemiga.

Inimravimite komitee leidis, et müügiloa hoidja esitatud kliiniline dokumentatsioon ei soodustanud oluliselt hindamist, sest uuringutes käsitleti mitmesuguseid nahainfektsioone ilma rasket tselluliiti eritlemata, mis ei ole peneemide kasutamise võimaluse suhtes täielikult asjakohane. Praegune kliiniline kogemus siiski toetab huvi karbapeneemide, sealhulgas meropeneemi kasutamise vastu naha ja nahastruktuuri tüsistunud infektsioonide korral. Selle põhjal ja võttes arvesse teavet peneemide mikrobioloogilise toime kohta, praegust mikrobioloogilist konteksti, kliinilist tava, meditsiinilist vajadust peneemide järele teatud olukordades ning asjaolu, et meropeneem on ette nähtud kasutamiseks ainult raskete bakteriaalsete infektsioonide korral, mil kahtlustatakse või mille põhjuseks on muude beetalaktaamide suhtes resistentsed ja meropeneemi suhtes tundlikud patogeenid, oli inimravimite komitee seisukohal, et meropeneemi korral on vastuvõetav järgmine näidustus:

naha ja nahakoe tüsistunud infektsioonid.

Naha ja nahastruktuuri tüsistunud infektsioonide näidustuse põhjendused on nii täiskasvanutel kui ka lastel samad. Pediaatrilise populatsiooni osas nõustus inimravimite komitee müügiloa hoidjaga, et märkida „3 kuud“ väikseimaks piirvanuseks, kuid leidis, et tuleb alles jätta võimalus ravida alla 3 kuu vanuseid lapsi, sealhulgas vastsündinuid.

Äge bakteriaalne meningiit

Algse müügiloa taotluse ajal esitatud kliiniline programm kirjeldas 4 kliinilist uuringut, milles osales ligikaudu 220 meningiitinfektsiooniga patsienti, kellest ligikaudu 120 patsienti raviti meropeneemiga. Nende uuringute tulemuste järgi oli meropeneem bakteriaalsete bakteriaalse meningiidi ravis efektiivne ja sarnase efektiivsusega kui tsefotaksiim/tseftriaksoon. Esitati kokkuvõtlikud vähima inhibeeriva kontsentratsiooni (MIC) andmed tavaliste meningiidipatogeenide kohta, mis isoleeriti algses müügiloa taotluses esitatud kliinilistes uuringutes.

Uuringutes 3591IL/0065 ja 3591IL/0022 osalesid ainult pediaatrilised patsiendid, uuringutes 3591IL/0020 ja 3591IL/0021 nii pediaatrilised kui ka täiskasvanud patsiendid. Meropeneemi sobivus täiskasvanute bakteriaalse meningiidi raviks põhineb ülalmainitud täiskasvanute hindamisel ning efektiivsuse ekstrapoleerimisel palju suuremale meningiidiga laste rühmale, keda samuti hinnati. Seda ekstrapoleerimist saab pidada asjakohaseks, sest meningiidi patofüsioloogia ja selle bakteriaalne etioloogia on olemuslikult ühesugused nii täiskasvanutel kui ka lastel, võttes arvesse täiskasvanute ja laste annuse suhet (40 mg/kg lastel vastab 2 g ühikannusele täiskasvanutel).

Samas ei saa hoolimata ebapiisavatest kliinilisest andmetest jätta arvesse võtmata kliinilist huvi selle ravimi vastu, eelkõige resistentsete gramnegatiivsete tüvede korral, mis tekitavad laia toimespektriga beetalaktamaasi. Praegu peetakse meropeneemi kasutamist meningiidi korral kliinilise kogemusega toetatuks, mida tunnustatakse ka ravisuunistes. Selle põhjal ja võttes arvesse teavet peneemide mikrobioloogilise toime kohta, praegust mikrobioloogilist konteksti, kliinilist tava, meditsiinilist vajadust peneemide järele teatud olukordades ning asjaolu, et meropeneem on ette nähtud kasutamiseks ainult raskete bakteriaalsete infektsioonide korral, mil kahtlustatakse või mille põhjuseks on muude beetalaktaamide suhtes resistentset ja meropeneemi suhtes tundlikud patogeenid, oli inimravimite komitee seisukohal, et meropeneemi korral on vastuvõetav näidustus „äge bakteriaalne meningiit“.

Pediaatrilise populatsiooni osas nõustus inimravimite komitee müügiloa hoidjaga, et märkida „3 kuud“ väikseimaks piirvanuseks, kuid leidis, et tuleb alles jätta võimalus ravida alla 3 kuu vanuseid lapsi, sealhulgas vastsündinuid. Inimravimite komitee leidis, et kuigi täiskasvanutel oli tõestuse tase piiratum kui lastel, on meropeneem adekvaatne ravivõimalus ka täiskasvanute ägeda meningiidi ravis.

Inimravimite komitee kinnitas seetõttu järgmise sõnastuse:

äge bakteriaalne meningiit.

Febriilse neutropeeniaga patsientide ravi

Algse müügiloa taotluse ajal esitatud kliiniline programm kirjeldas 2 kliinilist uuringut, milles osales ligikaudu 470 patsienti, kellest ligikaudu 230 patsienti raviti meropeneemiga.

Inimravimite komitee märkis, et neutropeenia näidustus on käesoleval ajal heaks kiidetud enamikus liikmesriikides. Huvi meropeneemi kasutamise vastu febrilise neutropeenia empiirilise ravina toetab kliiniline kogemus ja seda tunnustatakse ka ravisuunistes. Selle põhjal ja võttes arvesse selles haigusseisundis osalevate baktereid, praegust mikrobioloogilist konteksti, kliinilist tava, meditsiinilist vajadust peneemide järele teatud olukordades ning asjaolu, et meropeneem on ette nähtud

kasutamiseks ainult raskete bakteriaalsete infektsioonide korral, mil kahtlustatakse või mille põhjuseks on muude beetalaktaamide suhtes resistentsed ja meropeneemi suhtes tundlikud patogeenid, leidis inimravimite komitee, et vastuvõetav on näidustus „febrilise neutropeenia ravi“.

Näidustuse põhjendused on nii täiskasvanutel kui ka lastel samad. Pediaatrilise populatsiooni osas nõustus inimravimite komitee müügiloa hoidjaga, et märkida „3 kuud“ väikseimaks piirvanuseks, kuid leidis, et tuleb alles jätta võimalus ravida alla 3 kuu vanuseid lapsi, sealhulgas vastsündinuid.

Inimravimite komitee kinnitas järgmise näidustuse:

Meropenemi võib kasutada neutropeeniaga patsientide raviks, kellel on palavik, mille põhjusena kahtlustatakse bakteriaalset infektsiooni.

Kontseptuaalsest vaatenurgast võivad eri klasside antibakteriaalsete ravimite kombinatsioonid katta mittekahtlustatavaid patogeene, parandada antibiootikumide suhtes resistentsete patogeene, nagu *P. aeruginosa* kaetust, ennetada või vähendada resistentsust antibiootikumide suhtes ning saavutada paremaid kliinilisi ja bakterioloogilisi tulemusi. See võib samuti aidata vähendada resistentsust, kui vähendada ebaadekvaatselt ravitud infektsioonide horisontaalset ülekannet antibiootikumide suhtes resistentsete patogeene tõttu. Otsuse kasutada meropeneemi kombineeritud raviskeemi osana teevad meditsiinitöötajad, võttes arvesse patsientide omapära, ravitavat infektsiooni, kohalikku valdavat bakteriaalfloorat ja nende antibiootikumidele tundlikkuse profiile.

Ohutusprofiil põhineb peamiselt monoterapia kliinilistel uuringutel; müügiloa andmise järgseid kõrvaltoimete teateid kombineeritud ravi saavatel patsientidelt on vähe ja nende järgi ei saa seega ekstrapoleerida.

Inimravimite komitee leidis, et ravimi omaduste kokkuvõttes puudub vajadus kohustusliku erilise teate järele seoses kombineerimise strateegiatega, sest kliinilist tava juhivad ametlikud suunised, nagu on viidatud ravimi omaduste kokkuvõtte jaotises 4.1:

Arvesse tuleb võtta antibakteriaalsete ravimite asjakohase kasutamise ametlikke suuniseid.

4.2 – Annustamine ja manustamisviis

Kokkuvõttes ühtlustas inimravimite komitee annustamise nii täiskasvanute ja noorukite kui ka üle 50 kg kehamassiga laste jaoks annuseks 500 mg või 1 g (manustatuna iga 8 tunni järel) ning vähemalt 3-kuuste (või nooremate) kuni 11-aastaste ja kuni 50 kg kehamassiga laste annuseks 10 või 20 mg/kg (manustatuna iga 8 tunni järel) järgmiste näidustuste korral:

- pneumoonia, sealhulgas keskkonnatekkene ja haiglatekkene pneumoonia
- kuseteede tüsistunud infektsioonid
- tüsistunud intraabdominaalsed infektsioonid
- sünnitusaegsed ja –järgsed infektsioonid (ainult täiskasvanute korral)
- naha ja nahakoe tüsistunud infektsioonid

Ülaltoodud näidustuste korral oli inimravimite komitee ravimi ohutusprofiili tõttu arvamusel, et annuseid 1 g intravenoosse boolusena täiskasvanutele ja 20 mg/kg intravenoosse boolusena lastele ei tohi ületada. Inimravimite komitee kinnitas, et ravimi omaduste kokkuvõtte jaotisesse 4.2 lisatakse järgmise lause:

Olemas on ainult piiratud ohutusandmed, et toetada täiskasvanute 2 g intravenoosset boolusannust või vastavat pediaatrilist 40 mg/kg boolusannust.

Tsüstilise fibroosi puhuste bronhopulmonaalsete infektsioonide korral nõustus inimravimite komitee müügiloa hoidja ettepanekuga annustamiskeemi kohta, sealhulgas nii täiskasvanute ja noorukite kui ka üle 50 kg kehamassiga laste annusega 2 g/8 h ning vähemalt 3-kuuste (või nooremate) kuni 11-aastaste ja kuni 50 kg kehamassiga laste annusega 40 mg/kg iga 8 tunni järel, sest suuremad annused

on ette nähtud konkreetset perekonna *Acinetobacter* bakterite või bakteri *P. aeruginosa* põhjustatud infektsioonide raviks. Väiksemaid annuseid selliste infektsioonide raviks tuleb suboptimaalse kontsentratsiooni riski tõttu vältida.

Ägeda bakteriaalse meningiidi näidustusel nõustus inimravimite komitee müügiloa hoidja ettepanekuga annustamisskeemi kohta, sealhulgas erandina suuremate 2 g annuste kohta, mida manustatakse iga 8 tunni järel nii täiskasvanutele ja noorukitele kui ka üle 50 kg kehamassiga lastele. 3-kuuste (ja nooremate) kuni 11-aastaste ja kuni 50 kg kehamassiga laste annuseks lepiti kokku 40 mg/kg iga 8 tunni järel.

Kõigi näidustuste osas ei peetud vajalikuks annuse kohandamist maksatalitluse häiretega patsientide ja eakate patsientide korral, kelle neerutalitlus on normaalne või kellel on kreatiniini kliirensi väärtused üle 50 ml/min. Manustamise kohta eakatele patsientidele leidis inimravimite komitee, et vanus üle 65 aasta ei ole iseenesest probleem ravimi manustamisel, kui patsiendi kliiniline seisund ja neerutalitlus ei ole oluliselt muutunud.

Seoses neerutalitluse häirega täiskasvanute annustamisskeemiga teatas müügiloa hoidja, et suurima annuse kohandamist 1 g-lt 2 g-le ei ole uuritud, kuid seda kasutatakse kliinilises tavas laialdaselt.

Müügiloa hoidja soovitus manustada ravim 15...30 minuti jooksul põhineb annustamissoovitustel, mida kasutati efektiivsuse uuringuis, mis tehti meropenemi registreerimise toetamiseks.

4.3 – Vastunäidustused

Inimravimite komitee nõustus järgmise teabega, mida müügiloa hoidja lisas ravimi omaduste kokkuvõtte jaotisesse 4.3 ülitundlikkuse kohta mis tahes muu antibakteriaalse karbapeneemi ja raske ülitundlikkusega (nt anafülaktiline reaktsioon, raske nahareaktsioon) mis tahes muud liiki beetalaktaamsete antibiootikumide (nt penitsilliinid või tsefalosporiinid) suhtes.

Ülitundlikkus mis tahes muu karbapeneemiantibiootikumi suhtes.

Raske ülitundlikkus (nt anafülaktiline reaktsioon, raske nahareaktsioon) mis tahes muud liiki beetalaktaamse antibiootikumi (nt penitsilliinid või tsefalosporiinid) suhtes.

4.4 – Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Inimravimite komitee leidis, et meropenemi ohutusprofiil on hästi tuntud ja et ülitundlikkust, sealhulgas raskeid reaktsioone peetakse tüüpilisteks karbapeneemide klassi omadusteks. Seda arvesse võttes vaadati läbi jaotis 4.4 ja tehti muudatused ülitundlikkuse ning seedetrakti lõikudesse.

Inimravimite komitee pakkus välja teabe säilitamise krampide ja maksareaktsioonide kohta, sest see teave juhhib ravimi määraja tähelepanu meropenemi ettevaatliku kasutamise vajadusele, võttes arvesse mõlemat kõrvalnähtu.

Inimravimite komitee leidis, et müügiloa hoidja esitatud teave oli ebapiisav ja ebaveenev, et saaks kustutada soovitusel ravi hepatotoksilise mõju tõttu jälgida.

4.5 – Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Inimravimite komitee leidis, et probenetsiidi ja meropenemi koos manustamisel ei või eeldada kliinilisi tagajärgi piiratud suurenemise tõttu. Inimravimite komitee nõustus, et valproehappe kasutamist tuleb Meronemiga ravi ajal vältida. Võttes arvesse võimalikku koostoimet antikoagulantidega, jäi inimravimite komitee ka seisukohale, et suukaudsete antikoagulantide toimed võivad samaaegsel kasutamisel koos antibiootikumidega tugevneda.

4.6 – Rasedus ja imetamine

Inimravimite komitee kinnitas jaotise 4.6 „Rasedus ja imetamine“ ajakohastatud ja ühtlustatud sõnastuse, mis vastab ravimite inimreproduktiooni ja imetamise suhtes tehtava riskihindamise suunisele (*Guideline on risk assessment of medicinal products on human reproduction and lactation*, EMEA/CHMP/203927/2005, juuli 2008).

4.7 – Toime reaktsioonikiirusele

Andmed puuduvad, kuid ei ole eeldatav, et Meronem mõjutaks autojuhtimise või masinate käsitlemise võimet.

Inimravimite komitee nõustus müügiloa hoidja pakutud tekstiga.

4.8 – Kõrvaltoimed

Inimravimite komitee märkis, et müügiloa hoidja esitatud uuringute ja ülevaadete andmetes esinesid üksikud teated krampidest meropeneemi kasutamise tulemusel. Et seda reaktsiooni peetakse karbapeneemide klassi jaoks oluliseks ja et muude karbapeneemide ravimi omaduste kokkuvõtete jaotises 4.4 on seda mainitud, kinnitas inimravimite komitee Meronemi ravimi omaduste kokkuvõtte jaotises 4.4 sisalduva järgmise sõnastuse:

Ravi ajal karbapeneemide, sealhulgas meropeneemiga, on mõnikord teatatud krampidest (vt jaotis 4.8).

Sel põhjusel kinnitas inimravimite komitee, et mõlemad kõrvaltoimed, „vere kreatiniinisalduse suurenemine“ ja „vere ureasisalduse suurenemine“, tuleb lisada Meronemi ühtlustatud ravimi omaduste kokkuvõttesse aeg-ajalt esinevate kõrvaltoimetena.

4.9 – Üleannustamine

Inimravimite komitee kinnitas, et Meronemi tahtlik üleannustamine ei ole tõenäoline, kuigi tahtmatu üleannustamine võib esineda, eelkõige neerupuudulikkusega patsientide korral. Normaalse neerutalitluse korral elimineerub ravim kiiresti neerude kaudu. Hemodialüüs eemaldab Meronemi ja selle metaboliidid.

5.1 – Farmakodünaamilised omadused

Inimravimite komitee märkis, et Euroopa Liidu liikmesriigid ise ei pea vajalikuks lisada peale EUCAST-väärtuste ka CLSI-väärtuste nõue. Sel põhjusel leidis inimravimite komitee ühehäälselt, et puudub vajadus CLSI-väärtuste järele, niipea kui EUCAST-väärtused on olemas. Selle alusel kustutati CLSI-väärtuste lõik ja ravimi Euroopa Liidu ühtlustatud ravimite omaduste kokkuvõttesse jäeti ainult EUCAST-teabe nõue.

Samuti muudeti antibakteriaalse spektri tabelit.

Muudeti ka võimaliku omandatud resistentsusega liikide ja loomupäraselt resistentsete organismide teabe lõike.

5.2 – Farmakokineetilised omadused

Inimravimite komitee kaalus müügiloa hoidja ettepanekut selle jaotise osas ja pidas seda vastuvõetavaks. Eelkõige hinnati vastsündinute alajaotist. Inimravimite komitee kiitis heaks jaotise ühtlustatud sõnastuse.

5.3 – Prekliinilised ohutusandmed

Inimravimite komitee leidis, et meropeneemil on suhteliselt väike äge toksilisus, kuigi neerutoimeid täheldati hiirtel annuses 2200 mg/kg, koertel annuses 2000 mg/kg ja ahvidel annuses 500 mg/kg. Inimravimite komitee kinnitas ravimi omaduste kokkuvõtte selle jaotise muudatused, mainides neerutoimeid hiirte, koerte ja ahvide korral. Ravimi omaduste kokkuvõtte jaotisesse 5.3 lisati ka muudatused, mis mainisid toimeid näriliste kesknärvisüsteemile.

6.1 – Abiainete loetelu

Võttes arvesse esitatud kvaliteediandmeid, kinnitas inimravimite komitee, et veevaba naatriumkarbonaat on ravimi ainus abiaine. See lisati ravimi lahustumise soodustamiseks, suurendades lahuse pH-d üle meropeneemi karboksüülrühma pKa väärtuse.

6.2 – Sobimatus

Võttes arvesse esitatud kvaliteediandmeid, kinnitas inimravimite komitee, et ravimit ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud jaotises 6.6 loetletutega.

6.3 – Kõlblikkusaeg

Kvaliteedimoodulis esitatud teavet ravimite stabiilsuse kohta on täiendatud uusima kaubandusliku teabega, mis toetab 4-aastast kõlblikkusaega, kui ravimeid hoitakse temperatuuril alla 30 °C. Inimravimite komitee kinnitas, et peab olema mainitud valmistatud lahuste „kohene kasutamine“, sest 5% glükoosilahus laguneb kiiresti. Sel põhjusel mainitakse ravimi omaduste kokkuvõtte jaotises 6.3, et valmis lahused tuleb kasutada 1 tunni jooksul (mis hõlmab lahuse valmistamise aega ja valmis lahuse intravenoosse süsti või infusiooni aega).

6.4 – Säilitamise eritingimused

Võttes arvesse esitatud kvaliteediandmeid, järeldas inimravimite komitee, et ravimit ei tohi hoida temperatuuril üle 30 °C ja et valmis lahust ei tohi külmutada.

6.5 – Pakendi iseloomustus ja sisu

Võttes arvesse esitatud kvaliteediandmeid, vaatas inimravimite komitee jaotise teksti üle ja märkis, et ravimit turustatakse 1 või 10 viaali suurustes pakendites ning et kõiki pakendi suurusi ei pruugita turustada.

6.6 – Erihoiatused ravimi hävitamiseks ja muul viisil käsitlemiseks

Võttes arvesse esitatud kvaliteediandmeid, järeldas inimravimite komitee, et meropeneemi intravenoosse boolussüsti lahus tuleb valmistada steriilse süsteveega ja intravenoosse infusiooni jaoks võib viaalis olevat meropeneemi vahetult lahustada 0,9% naatriumkloriidi või 5% glükoosi infusioonilahuses.

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTTE, MÄRGISTUSE JA PAKENDI INFOLEHE MUUTMISE ALUSED

Arvestades, et

– esildise eesmärk oli ravimi omaduste kokkuvõtete, märgistuse ja pakendi infolehe ühtlustamine;

– müügiloa hoidja esitatud ravimi omaduste kokkuvõtet, märgistust ja pakendi infolehte hinnati esitatud dokumentide ja inimravimite komitees toimunud teadusliku arutelu põhjal,

soovitas inimravimite komitee muuta Meronemi ja sarnaste nimetuste (vt I lisa) müügiluba (müügilube), millele vastav ravimi omaduste kokkuvõte, märgistus ja pakendi infoleht on esitatud III lisa. Müügiloa tingimused on esitatud IV lisa.

LISA III

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE, PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

Tähelepanu: käesolev ravimi omaduste kokkuvõte, kleebistamine ja pakendi infoleht on jõus Komisjoni otsuse ajal.

Pärast Komisjoni otsust ajakohastavad liikmesriikide vastavad ametkonnad, olles ühenduses referentsliikmesriigiga, tooteinformatsiooni vastavalt nõuetele. Seetõttu ei pruugi käesolev ravimi omaduste kokkuvõte, kleebistamine ja pakendi infoleht vastata hetkel kehtivale tekstile

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

MERONEM ja sarnased nimetused (Vaata Lisa I) 500 mg infusioonilahuse ja süstelahuse pulber
MERONEM ja sarnased nimetused (Vaata Lisa I) 1 g infusioonilahuse ja süstelahuse pulber
[Vaata Lisa I - täidetakse riiklikult]

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

MERONEM ja sarnased nimetused (Vaata Lisa I) 500 mg
Iga viaal sisaldab meropeneemtrihüdraati, mis vastab 500 mg veevabale meropeneemile.

MERONEM ja sarnased nimetused (Vaata Lisa I) 1 g

Iga viaal sisaldab meropeneemtrihüdraati, mis vastab 1 g veevabale meropeneemile.

Abiained:

Iga 500 mg viaal sisaldab 104 mg veevaba naatriumkarbonaati, mis võrdub ligikaudu 2,0 naatriumi milliekvivalendiga (ligikaudu 45 mg).

Iga 1 g viaal sisaldab 208 mg veevaba naatriumkarbonaati, mis võrdub ligikaudu 4,0 naatriumi milliekvivalendiga (ligikaudu 90 mg).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse ja süstelahuse pulber.

Valge või helekollane pulber.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

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

- kopsupõletik, kaasa arvatud keskkonnatekkene ja haiglatekkene pneumoonia;
- bronhopulmonaarsed infektsioonid tsüstilise fibroosi korral;
- tüsistunud kuseteedeinfektsioonid;
- tüsistunud kõhuõõne infektsioonid;
- sünnitusepuhused ja sünnitusjärgsed infektsioonid;
- tüsistunud naha ja pehmete kudede infektsioonid;
- äge bakteriaalne meningiit.

Meronemi võib raviks kasutada arvatavalt bakteriaalsest infektsioonist tingitud palaviku korral neutropeeniaga haigetel.

Ravi määramisel tuleb arvestada ka kehtivaid antibakteriaalse ravi juhiseid.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Allpoololevates tabelites on toodud üldised annustamissoovitused.

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

Teatud tüüpi, näiteks *Pseudomonas aeruginosa* ja *Acinetobacter* species poolt põhjustatud nosokomiaalinfektsioonide 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
Kopsupõletik, kaasa arvatud keskkonnatekkene ja haiglatekkene pneumoonia	500 mg kuni 1 g
Bronhopulmonaarsed infektsioonid tsüstilise fibroosi korral	2 g
Tüsistunud kuseteedeinfektsioonid	500 mg kuni 1 g
Tüsistunud kõhuõõne infektsioonid	500 mg kuni 1 g
Sünnituspuhused ja sünnitusjärgsed infektsioonid	500 mg kuni 1 g
Tüsistunud naha ja pehmete kudede infektsioonid	500 mg kuni 1 g
Äge bakteriaalne meningiit	2 g
Ravi palavikuga ja neutropeeniaga haigetel	1 g

Meropeneemi manustatakse tavaliselt intravenoosse infusioonina ligikaudu 15 kuni 30 minuti jooksul (vt lõik 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 intravenoosse boolussüste või vastava pediaatrilise 40 mg/kg boolussüste kasutamist.

Neerupuudulikkus:

Täiskasvanute ja noorukite annust tuleb kreatiniini kliirensi korral alla 51 ml/min vähendada järgmiselt. Olemasolevad andmed ei ole piisavad toetamaks annustamist 2 g iga 8 tunni järel

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

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

Peritoneaaldialüüsi patsientidele ei ole eraldiseisvaid soovituslikke annuseid.

Maksapuudulikkus:

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

Eakad:

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

Lapsed

Lapsed vanuses alla 3 kuu

Meropeneemi 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 annustamise sagedus (vt lõik 5.2).

Lapsed vanuses 3 kuud kuni 11 aastat ning kehakaaluga kuni 50 kg

Soovitav annustamise sagedus on toodud järgnevas tabelis:

Infektsioon	Iga 8 tunni järel manustatav annus
Kopsupõletik, kaasa arvatud keskkonnatekkene ja haiglatekkene pneumoonia	10 või 20 mg/kg
Bronhopulmonaarsed infektsioonid tsüstilise fibroosi korral	40 mg/kg
Tüsistunud kuseteedeinfektsioonid	10 või 20 mg/kg
Tüsistunud kõhuõõne infektsioonid	10 või 20 mg/kg
Tüsistunud naha ja pehmete kudede 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 neerupuudulikkusega lastel.

Meropeneemi manustatakse tavaliselt intravenoosse infusioonina ligikaudu 15 kuni 30 minuti jooksul (vt lõik 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.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või ravimi ükskõik millise abiaine 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 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

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

Sarnaselt teistele beetalaktamaasidele on kirjeldatud raskeid ning harva surmlõppega ülitundlikkusreaktsioone (vt lõigud 4.3 ja 4.8).

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

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

Antibiootilise raviga seotud koliidist ja pseudomembranoosset 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 kasutada.

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

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).

Otsene või kaudne Coombsi test võib muutuda positiivseks meropeneemravi ajal.

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

MERONEM sisaldab naatriumi.

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

MERONEM 1,0 g: käesolev ravim 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 olla ettevaatlik.

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 ainete ootuspärased.

Teatatud on valproehappe taseme langusest seerumis, kui seda manustatakse koos karbapeneemrühma antibiootikumiga; valproehappe tase võib langeda 60-100% kahe päeva jooksul. Üksikjuhtudel 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 Rasedus ja imetamine

Rasedus

Meropeneemi kasutamise kohta rasedatel naistel andmed puuduvad või on neid piiratud. Loomkatsed ei ole näidanud otseseid ega kaudseid negatiivseid mõjusid arenevale lootele (vt lõik 5.3). Ennetava abinõuna on eelistatav meropeneemi kasutamist raseduse ajal vältida.

Imetamine

Ei ole teada, kas meropeneem eritub rinnapiima. Meropeneemi esineb loomade rinnapiimas väga väikeses kontsentratsioonis. Rinnaga toitmise katkestamine või ravi katkestamine/jätkamine, tuleb otsustada arvestades ravi kasu naisele.

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 meropeneemiga seotud kõrvaltoimeteks kõhulahtisus (2,3%), lööve (1,4%), iiveldus/oksendamine (1,4%) ja süstekoha põletik (1,1%). Meropeneemiga seotud kõige sagedasemad raporteeritud laboratoorsed kõrvaltoimed olid trombotsütoos (1,6%) ja maksaensüümide aktiivsuse tõus (1,5-4,3%).

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

Alljärgnevalt on loetletud kõik kasutamise ajal täheldatud kõrvaltoimed organsüsteemi ja esinemissageduse järgi: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$, $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), harv ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10000$) ja teadmata (sagedust ei ole võimalik olemasolevate andmete põhjal määrata). Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed esitatud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 1

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoime
<i>Infektsioonid ja infestatsioonid</i>	Aeg-ajalt	Suuõõne ja vaginaalne kandidoos
<i>Vere- ja lümfisüsteemi häired</i>	Sage	Trombotsüteemia
	Aeg-ajalt	Eosinofiilia, trombotsütopeenia, leukopeenia, neutropeenia
	Teadmata	Agranulotsütoos, hemolüütiline aneemia
<i>Immuunsüsteemi häired</i>	Teadmata	Angioödem, anafülaktiline reaktsioon (vt lõigud 4.3 ja 4.4)
<i>Närvisüsteemi häired</i>	Sage	Peavalu
	Aeg-ajalt	Paresteesiad
	Harv	Krambid
<i>Seedetrakti häired</i>	Sage	Kõhulahtisus, oksendamine, iiveldus, kõhuvalu
	Teadmata	Antibakteriaalse raviga seotud koliit (vt lõik 4.4)
<i>Maksa ja sapiteede häired</i>	Sage	Transaminaaside, alkaalse fosfataasi, laktaasdehüdrogenaasi väärtuste tõus seerumis
	Aeg-ajalt	Bilirubiini väärtuse tõus seerumis
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>	Sage	Lööve, sügelus
	Aeg-ajalt	Urtikaaria
	Teadmata	Toksiline epidermaalne nekrolüüs, Stevens-Johnsoni sündroom, <i>erythema multiforme</i>
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i>	Sage	Põletik, valu
	Aeg-ajalt	Tromboflebiit

4.9 Üleannustamine

Suhtelist üleannustamist võib esineda seoses patsiendi puuduliku neerutalitlusega, kui annust ei ole kohandatud vastavalt kirjeldusele lõigus 4.2. 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.

Meropeneem ja selle metaboliit on hemodialüüsitavad.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

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

Toimemehhanism

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

Farmakokineetiline/farmakodünaamiline (FK/FD) seos

Sarnaselt teistele beetalaktaamantibiootikumidele on näidatud, et aeg, mil meropeneemi kontsentratsioon ületab minimaalse inhibeeriva kontsentratsiooni (MIC) ($T > MIC$), korreleerub kõige paremini efektiivsusega. Prekliinilistes mudelites oli meropeneem aktiivne, kui 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), mistõttu väheneb bakterisse sissetungiva ravimi hulk; 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).

Laboratoorsed väärtused

Allpool on toodud Antimikroobse Tundlikkuse Euroopa Analüüsikomitee (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST) MIC testide kliinilised laborväärtused.

EUCASTi kliinilised MIC väärtused meropeneemi kohta (2009-06-05, v 3.1)

Haigustekitaja	Tundlik (T) (mg/l)	Resistentne (R) (mg/l)
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 2	> 8
<i>Pseudomonas</i>	≤ 2	> 8
<i>Acinetobacter</i>	≤ 2	> 8

A, B, C, G-rühma <i>Streptococcus</i>	≤2	>2
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹	≤2	>2
Teised streptokokid	2	2
<i>Enterococcus</i>	--	--
<i>Staphylococcus</i> ²	Märkus 3	Märkus 3
<i>Haemophilus influenzae</i> ¹ ja	≤2	>2
<i>Moraxella catarrhalis</i>		
<i>Neisseria meningitidis</i> ^{2,4}	≤0,25	>0,25
Grampositiivsed anaeroobid	≤2	>8
Gramnegatiivsed anaeroobid	≤2	>8
Liigiga mitteseotud MIC väärtused	≤2	>8

¹ *Streptococcus pneumoniae* ja *Haemophilus influenzae* põhjustatud meningiidi korral on meropenemi MIC murdepunktiks 0,25/1 mg/l

² Haigustekitajate tüvesid, mille MIC väärtused asuvad kõrgemal tundliku/vahepealse tundlikkusega väärtuse murdepunktist, on 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 MIC väärtus on kõrgem kui hetkel kehtiv resistentsuse murdepunkt (kursiivis), tuleb haigustekitajat käsitleda kui resistentset.

³ Stafülokokkide tundlikkus meropenemi suhtes on tuletatud tundlikkusest metitsilliini suhtes.

⁴ *Neisseria meningitidis* tundlikkuse väärtuste murdepunktid meropenemi suhtes kehtivad ainult meningiidi korral.

⁵ Liigiga mitteseotud väärtuste murdepunktid on tuletatud peamiselt FK/FD andmetest ning ei sõltu MIC jaotumusest eri liikide puhul. Need on kasutamiseks liikide puhul, mida ei ole mainitud tabelis ega tabelijaluses.

--Tundlikkuse määramist ei soovitata, kuna selle liigi puhul ravi meropenemiga 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[§]

Staphylococcus aureus (ainult metitsilliintundlikud tüved)[¶]

Staphylococcus species (ainult metitsilliintundlikud tüved), kaasa arvatud *Staphylococcus epidermidis*

Streptococcus agalactiae (B rühm)

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

Streptococcus pneumoniae

Streptococcus pyogenes (A rühm)

Gramnegatiivsed aeroobid

Citrobacter freundii

Citrobacter koseri

Enterobacter aerogenes

Enterobacter cloacae

Escherichia coli

Haemophilus influenzae

Klebsiella oxytoca

Klebsiella pneumoniae

Morganella morganii

Neisseria meningitidis

Proteus mirabilis

Proteus vulgaris

Serratia marcescens

Grampositiivsed anaeroobid

Clostridium perfringens

Peptoniphilus asaccharolyticus

Peptostreptococcus species (kaasa arvatud *P. micros*, *P. anaerobius*, *P. magnus*)

Gramnegatiivsed anaeroobid

Bacteroides caccae

Bacteroides fragilis rühm

Prevotella bivia

Prevotella disiens

Liigid, mille puhul omandatud resistentsus võib olla probleem

Grampositiivsed aeroobid

Enterococcus faecium^{§†}

Gramnegatiivsed aeroobid

Acinetobacter species

Burkholderia cepacia

Pseudomonas aeruginosa

Loomupärase resistentsusega liigid

Gramnegatiivsed aeroobid

Stenotrophomonas maltophilia

Legionella species

Teised mikroorganismid

Chlamydia pneumoniae

Chlamydia psittaci

Coxiella burnetii

Mycoplasma pneumoniae

[§] Loomupärase vahepealse tundlikkusega liigid

[‡] Kõik metitsilliin-resistentsed stafülokokid on resistentsed meropeneemile

[†] 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 kõhuõone infektsioonide tõttu, ilmnas, et C_{max} ja poolväärtusaeg olid võrreldavad tervete isikute vastavate väärtustega, kuid jaotusruumala oli suurem – 27 l.

Jaotus

Meropeneemi keskmine seonduvus plasmavalkudega on ligikaudu 2% ning ei sõltu kontentratsioonist. Pärast kiiret manustamist (kuni 5 minutit) on farmakokineetika bieksponeentsiaalne, kuid see väheneb pärast 30-minutilist infusiooni. Meropeneem penetreerub hästi enamikesse kehavedelikesse ning

kudedesse, kaasa arvatud kopsudesse, bronhisekreeti, sappi, seljaajuvedelikku, günekoloogilistesse kudedesse, nahka, sidekirmettesse, lihastesse ja peritoneaaleksudaati.

Ainevahetus

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

Eliminatsioon

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. Ilmnes AUC mõõdukas tõus neerupuudulikkusega patsientidel (CrCl 33-74 ml/min) 2,4-kordselt, raske neerupuudulikkuse korral (CrCl 4-23 ml/min) 5-kordselt ja hemodialüüsi patsientidel (CrCl <2 ml/min) 10-kordselt võrreldes tervete isikutega (CrCl >80 ml/min). Mikrobioloogiliselt inaktiivse avatud ringiga metaboliidi AUC kõver oli samuti märgatavalt tõusnud neerupuudulikkusega patsientidel. Mõõduka ja raske neerupuudulikkusega patsientidel on soovitatav annust kohandada (vt lõik 4.2).

Meropeneem on hemodialüüsiv, kusjuures kliirens hemodialüüsil on ligikaudu 4 korda kõrgem kui anuurilistel patsientidel.

Maksapuudulikkus

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

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, 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-kuised, 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-kuised) ja 4,3 ml/min/kg (2-5-kuised). Ligikaudu 60% annusest, mis eritub uriiniga 12 tunni jooksul, 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 vastsündinuil, kes vajavad infektsioonivastast ravi, ilmnes kronoloogiliselt vanematel või pikema gestatsiooni pikkusega vastsündinutel parem kliirens, keskmine poolväärtusaeg oli 2,9 tundi. Monte Carlo simulatsioonil, mis põhines populatsiooni PK mudelil, leiti, et 95% enneaegsetest ning 91% 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 aastat) läbiviidud farmakokineetilistel uuringutel on leitud plasmakliirensi langust, mis korreleerus vanusega seotud kreatiniini kliirensi languse ja mitterenaalse kliirensi kergema langusega. Vanemaealistel patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik, välja arvatud mõõduka ja raske neerupuudulikkuse korral (vt lõik 4.2).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Loomkatsetes ilmneb, et meropeneem on hästi talutav neerude poolt. 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 üldiselt hästi talutav kesknärvisüsteemi poolt. 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.

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

Läbiviidud uuringutes puuduvad tõendid preparaadi mutageensuse kohta; viljakusega seotud toksilisuse ja teratogeensuse kohta ei ole läbiviidud uuringutes ilmnenuid tõendeid, kusjuures 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

Meronem 500 mg: veevaba naatriumkarbnaat

Meronem 1 mg: veevaba naatriumkarbonaat

6.2 Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.3.

6.3 Kõlblikkusaeg

4 aastat

Lahuse valmistamise järgselt:

Intravenoosseks süsteks või infusiooniks valmistatud lahused tuleb koheselt kasutada. Ajavahemik lahustamise alguse ning veenisisesse süste või infusiooni lõppemise vahel ei tohi olla pikem kui üks tund.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

Valmislahust mitte külmutada.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Meronem 500 mg

674 mg pulbrit 20 ml I tüüpi korgiga klaasviaalis (hall halobutiilne alumiiniumkattega kummikork)

Meronem 1 g

1348 mg pulbrit 30 ml I tüüpi korgiga klaasviaalis (hall halobutiilne alumiiniumkattega kummikork)

Ravimpreparaat on saadaval pakendites, mis sisaldavad 1 või 10 viaali.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Süste

Veenisisese boolusena manustatava meropeneemi valmistamiseks kasutatakse steriilset süstevett.

Infusioon

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

Iga viaal on ühekordseks kasutamiseks.

Lahuse valmistamisel ja manustamisel tuleb järgida standardseid aseptilisi protseduure.

Lahust enne kasutamist loksutada.

Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

[Vaata Lisa I - täidetakse riiklikult]

{Nimi ja aadress}

<{tel}>

<{faks}>

<{e-mail}>

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

[Täidetakse riiklikult]

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

[Täidetakse riiklikult]

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

[Täidetakse riiklikult]

PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

MERONEM ja sarnased nimetused (Vaata Lisa I) 500 mg infusioonilahuse ja süstelahuse pulber
MERONEM ja sarnased nimetused (Vaata Lisa I) 1 g infusioonilahuse ja süstelahuse pulber

[Vaata Lisa I - täidetakse riiklikult]

meropeneem

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga viaal sisaldab meropeneemtrihüdraati, mis vastab 500 mg veevabale meropeneemile.
Iga viaal sisaldab meropeneemtrihüdraati, mis vastab 1 g veevabale meropeneemile.

3. ABIAINED

Veevaba naatriumkarbonaat. Vt pakendi infoleht.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse ja süstelahuse pulber.

1 viaal

10 viaali

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Veenisiseseks kasutamiseks.

Ainult ühekordseks kasutamiseks.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30°C

Lahuse valmistamise järgselt: Intravenosseks süsteks või infusiooniks valmistatud lahused tuleb koheselt kasutada. Ajavahemik lahustamise alguse ning veenisese süste või infusiooni lõppemise vahel ei tohi olla pikem kui üks tund.

Valmislahust mitte külmutada

10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE ESITATUD NÕUETELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

[Vaata Lisa I - täidetakse riiklikult]

{Nimi and aadress}

<{tel}>

<{faks}>

<{e-mail}>

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

[Täidetakse riiklikult]

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

[Põhjendus Braille' mittelisamiseks aktsepteeritud]

VAHETUL SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KLEEBIS (VIAAL)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

MERONEM ja sarnased nimetused (Vaata Lisa I) 500 mg infusioonilahuse ja süstelahuse pulber
MERONEM ja sarnased nimetused (Vaata Lisa I) 1 g infusioonilahuse ja süstelahuse pulber

[Vaata Lisa I - täidetakse riiklikult]

meropeneem

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Meropeneemtrihüdraat, mis vastab 500 mg veevabale meropeneemile.
Meropeneemtrihüdraat, mis vastab 1 g veevabale meropeneemile.

3. ABIAINED

Veevaba naatriumkarbonaat. Vt pakendi infoleht

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse ja süstelahuse pulber.
1 viaal
10 viaali

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Veenisiseseks kasutamiseks.
Ainult ühekordseks kasutamiseks.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST KÄTTESAAMATUS KOHAS

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30°C

Lahuse valmistamise järgselt: Kasutage lahus ära ühe tunni jooksul. Mitte külmutada.

**10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI
JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE
ESITATUD NÕUETELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

[Vaata Lisa I - täidetakse riiklikult]

{Nimi and aadress}

<{tel}>

<{faks}>

<{e-mail}>

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

PAKENDI INFOLEHT

PAKENDI INFOLEHT: INFORMATSIOON KASUTAJALE

MERONEM ja sarnased nimetused (Vaata Lisa I) 500 mg infusioonilahuse ja süstelahuse pulber
MERONEM ja sarnased nimetused (Vaata Lisa I) 1 g infusioonilahuse ja süstelahuse pulber

[Vaata Lisa I - täidetakse riiklikult]

meropeneem

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigussümptomid on sarnased.
- Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun rääkige sellest oma arstile või meditsiiniõele.

Infolehes antakse ülevaade:

1. Mis ravim on Meronem ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Meronemi kasutamist
3. Kuidas Meronemi kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Meronemi säilitamine
6. Lisainfo

1. MIS RAVIM ON MERONEM JA MILLEKS SEDA KASUTATAKSE

Meronem kuulub karbapeneem-antibiootikumide ravimrühma. Meronem hävitab raskekujulisi nakkushaigusi ehk infektsioone tekitavaid baktereid.

- Infektsioon kopsudes (kopsupõletik)
- Infektsioonid kopsudes ja bronhides süstilise fibroosiga haigetel
- Tüsistunud kuseteede infektsioonid
- Tüsistunud kõhukoopa infektsioonid
- Infektsioonid, mis võivad tekkida sünnituse ajal või selle järel
- Tüsistunud naha ja pehmete kudede infektsioonid
- Äge ajukelmete põletik

Meronemi võib kasutada palavikuga neutropeeniliste patsientide ravis, kelle puhul kahtlustatakse, et palavik on tekkinud bakteriaalse nakkuse tõttu.

2. MIDA ON VAJA TEADA ENNE MERONEMI KASUTAMIST

Ärge kasutage Meronemi

- kui te olete allergiline (ülitundlik) meropeneemi või Meronemi mõne koostisosa suhtes (nimekiri vt lõik 6);
- kui te olete allergiline (ülitundlik) teiste antibiootikumide suhtes, nagu penitsilliin, tsefalosporiinid või karbapeneemid, sest te võite olla allergiline ka meropeneemi suhtes.

Eriline ettevaatus on vajalik ravimiga Meronem

Rääkige oma arstiga enne, kui kasutate Meronemi:

- kui teil on mingeid terviseprobleeme, näiteks maksa- või neeruprobleeme;
- kui teil on tekkinud tugev kõhulahtisus pärast teiste antibiootikumide kasutamist.

Teil võib ilmneda üks positiivne test (Coombsi test), mis kinnitab punaseid vererakke hävitavate antikehade olemasolu. Teie arst kõneleb sellest teiega.

Kui te ei ole kindel, kas ülaltoodu kehtib teie kohta, palun pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega enne Meronemi kasutamist.

Kasutamine koos teiste ravimitega

Palun informeerige oma arsti, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud mingeid muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid ning taimeravi preparaate. See on vajalik seetõttu, et Meronem võib mõjutada teiste ravimite toimet ning mõned teised ravimid võivad mõjutada Meronemi toimet.

Eriti palun rääkige oma arstile või meditsiiniõele, kui te kasutate mõnda järgmistest ravimpreparaatidest:

- probenetsiid (podagra raviks);
- naatriumvalproaat (epilepsia ehk langetõve raviks). Meronemi ei tohi kasutada, kuna see võib vähendada naatriumvalproaadi toimet

Rasedus ja imetamine

On oluline, et te enne meropeneemi saamist teavitaksite oma arsti, kui te olete rase või planeerite rasestumist. Raseduse ajal on soovitatav meropeneemi mitte kasutada. Teie arst otsustab, kas te peate kasutama meropeneemi.

On oluline, et te enne meropeneemi saamist teavitaksite oma arsti, kui te toidate last rinnaga või planeerite seda teha. Väike kogus seda ravimit võib erituda rinnapiima ning mõjutada last. Seetõttu otsustab teie arst, kas te peate imetamise ajal kasutama meropeneemi.

Enne ravimi kasutamist pidage nõu oma arstiga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

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

Oluline teave mõningate Meronemi koostisainete suhtes

Meroneem sisaldab naatriumi.

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

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

Kui te peate oma tervisliku seisundi tõttu jälgima oma naatriumi tarbimist, palun rääkige sellest oma arstile või meditsiiniõele.

3. KUIDAS MERONEMI KASUTADA

Täiskasvanud

- Annus sõltub teie infektsiooni tüübist, asukohast kehas ning raskusastmest. Teie arst määrab, millises annuses ravimit te vajate.
- Täiskasvanule määratud annus on tavaliselt 500 mg (milligrammi) kuni 2 g (grammi). Tavaliselt süstitakse üks annus iga 8 tunni järel. Kui teie neerud hästi ei tööta, võidakse teid harvem süstida.

Lapsed ja noorukid

Annus lastele vanuses 3 kuud kuni 12 aastat määratakse vastavalt lapse vanusele ja kehakaalule. Meronemi tavaline annus on 10 kuni 40 mg lapse iga kehakaalu kilogrammi (kg) kohta. Annust tuleb tavaliselt süstida iga 8 tunni järel. Enam kui 50 kg kehakaaluga lastel tuleb kasutada täiskasvanu annust.

- Meronemi süstitakse suurde veeni ühekordse süstena või infusioonina.
- Tavaliselt süstib Meronemi arst või meditsiiniõde.
- Siiski koolitatakse mõnikord patsiente, lapsevanemaid ja hooldajaid, et nad Meronemi ise kodus süstiksid. Juhised süstimiseks on toodud käesolevas infolehes (lõigus nimetusega “Juhised Meronemi koduseks süstimiseks endale või teisele isikule”). Kasutage Meronemi alati täpselt nii, nagu arst on teile rääkinud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arstiga.
- Teie süsti ei tohi segada või lisada ühelegi muule lahusele, mis sisaldab teisi ravimeid.
- Süstimine võib kesta ligikaudu 5 minutit või 15 kuni 30 minutit. Teie arst räägib teile, kuidas Meronemi manustada.
- Reeglina peaksite te saama süste iga päev samal ajal.

Kui te kasutate Meronemi rohkem kui ette nähtud

Kui te kogemata kasutate rohkem ravimit kui teile määratud annus, võtke koheselt ühendust oma arsti või lähima haiglaga.

Kui te unustate Meronemi kasutada

Kui te unustate ravimit süstida, peate te seda tegema niipea kui meelde tuleb. Siiski, kui järgmise süsti aeg on peaaegu käes, jätke eelmine süst vahele.

Ärge võtke kahekordset annust (kaks süsti samal ajal), kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate Meronemi kasutamise

Ärge katkestage Meronemi kasutamist, kui arst ei ole seda soovitanud.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.

4. VÕIMALIKUD KÕRVALTOIMED

Nagu kõik ravimid, võib ka Meronem põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Allpool toodud kõrvaltoimed võivad ilmned a sagedusega, mis on määratletud järgmiselt:

väga sage (tekib enam kui ühel patsiendil kümnest);

sage (tekib ühel kuni kümnel patsiendil sajast);

aeg-ajalt (tekib ühel kuni kümnel patsiendil tuhandest);

harv (tekib ühel kuni kümnel patsiendil kümnest tuhandest);

väga harv (tekib vähem kui ühel patsiendil kümnest tuhandest);

teadmata (sagedust ei ole võimalik olemasolevate andmete põhjal määrata, kuid see on harv või väga harv).

Masked allergilised reaktsioonid

Kui teil tekib raske allergiline reaktsioon, **katkestage Meronemi kasutamine ja pöörduge viivitamatult arsti poole**. Te võite vajada erakorralist meditsiinilist abi. Haigustunnused võivad olla järgmised:

- raske lööve, sügelus või nõgestõbi nahal;
- näo, huulte, keele või teiste kehaosade turse;
- õhupuudus, kiuned rinnus või hingamisraskused.

Punaste vereliblede (erütrotsüütide) hävimine (teadmata sagedusega)

Tunnusteks on:

- ootamatult tekkivad õhupuudushood;
- punast või pruuni värvi uriin.

Kui te märkate midagi sellist, **pöörduge viivitamatult arsti poole**.

Teised võimalikud kõrvaltoimed:

Sage

- kõhuvalu;

- iiveldus;
- oksendamine;
- kõhulahtisus;
- peavalu;
- naha lööve, naha sügelus;
- valu ja põletik;
- trombotsüütide hulga tõus veres (ilmneb vereanalüüsis);
- muutused vereanalüüsides, kaasa arvatud maksa talitlust näitavates analüüsides.

Aeg-ajalt

- muutused veres. See hõlmab trombotsüütide hulga langust (verevalumid võivad lihtsamini tekkida), mõnda tüüpi valgete vereliblede hulga tõusu ja teiste langust, samuti bilirubiini taseme tõusu. Teie arst võib aeg-ajalt paluda teil vereanalüüsi anda;
- muutused vereanalüüsides, kaasa arvatud neeru talitlust näitavates analüüsides;
- torkiv tunne nahal (naha tundehäired);
- suuõõne või tupe seenpõletik (kandidoos).

Harv

- krambid.

Teadmata sagedusega võimalikud kõrvaltoimed

- kõhulahtisusega kulgev soolepõletik;
- valu Meronemi süstekohtade veenides;
- teised muutused veres. Haigustunnusteks võivad olla sagedased infektsioonid, palavik ja kurguvalu. Teie arst võib aeg-ajalt paluda teil vereanalüüsi anda;
- ägeda algusega raske lööve, villide teke või naha koorumine. See võib olla seotud palaviku ja liigesvaludega.

Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun rääkige sellest oma arstile või meditsiiniõele.

5. MERONEMI SÄILITAMINE

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage Meronemi pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil. Kõlblikkusaeg viitab kuu viimasele päevale.

Hoida temperatuuril kuni 30°C

Lahuse valmistamise järgselt: intravenosseks süsteks või infusiooniks valmistatud lahused tuleb koheselt kasutada. Ajavahemik lahustamise alguse ning veenisese süste või infusiooni lõppemise vahel ei tohi olla pikem kui üks tund.

Valmistatud lahust mitte külmutada.

Ravimeid ei tohi ära visata kanalisatsiooni kaudu ega koos majapidamisprügiga. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitatakse ravimeid, mida enam ei vajata. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. LISAINFO

Mida Meronem sisaldab

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

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

Abiaine on veevaba naatriumkarbonaat.

Kuidas Meronem välja näeb ja pakendi sisu

- Meronem on valge või helekollane pulber süste- või infusioonilahuse jaoks vialis. Pakendis on 1 või 10 viali.

Müügiloa hoidja ja tootja

[Vaata Lisa I - täidetakse riiklikult]

See ravimpreparaat on saanud müügiloa Euroopa Majanduspiirkonna liikmesriikides järgmiste nimetustega:

Austria: Optinem
Belgia: Meronem IV
Bulgaaria: Meronem
Küpros: MERONEM
Tšehhi: MERONEM
Taani: MERONEM
Eesti: Meronem
Soome: Meronem
Prantsusmaa: MERONEM
Saksamaa: Meronem
Kreeka: Meronem
Ungari: Meronem
Island: Meronem
Iirimaa: Meronem IV
Itaalia: MERREM
Läti: Meronem
Leedu: Meronem IV
Luksemburg: Meronem IV
Malta: Meronem IV
Holland: Meronem i.v.
Norra: Meronem
Poola: Meronem
Portugal: Meronem
Rumeenia: Meronem i.v.
Slovakkia: Meronem 500 mg i.v.
Sloveenia: Meronem
Hispaania: Meronem I.V.
Rootsi: Meronem
Ühendkuningriik: Meronem IV

Infoleht on viimati koostöölstatud {KK/AAAA}.

[Täidetakse riiklikult]

Juhis/meditsiiniline koolitus

Antibiootikume kasutatakse bakteritest põhjustatud nakkushaiguste ehk infektsioonide raviks. Need ei oma viirusinfektsioonide vastast toimet.

Võib juhtuda, et bakteritest põhjustatud nakkushaigust ei allu antibiootikumi kuurile. Selle kõige tavalisemaks põhjuseks on see, et infektsiooni tekitavad bakterid on resistentsed ehk mittevastuvõtlikud võetud antibiootikumile. See tähendab, et bakterid jäävad ellu ning isegi paljunevad hoolimata antibiootikumist.

Bakterid võivad antibiootikumidele mitmel põhjusel resistentseks muutuda. Antibiootikumide hoolikas kasutamine vähendab võimalust, et bakterid muutuvad nende vastu resistentseteks.

Kui teie arst on teile määranud antibiootikumi, peate te seda kasutama ainult oma praeguse haiguse raviks. Kui te pöörate tähelepanu järgmistele nõuannetele, aitab see ennetada resistentsete bakterite ilmumist, mis muudavad antibiootikumid toimetuteks.

1. On väga tähtis, et te kasutate antibiootikumi õiges annuses, õigetel aegadel ning õige arv päevade jooksul. Palun lugege kleebisel olevat juhendit ning kui midagi jääb arusaamatuks, küsige selgitust oma arstilt või apteekrilt.
2. Te ei tohi kasutada antibiootikumi, välja arvatud juhul, kui see on konkreetselt teile määratud; kasutage seda ainult selle haiguse raviks, milleks see teile määrati.
3. Ärge kasutage teistele inimestele määratud antibiootikume, isegi kui neil on teie haigusele sarnane haigus.
4. Ärge andke teistele inimestele antibiootikume, mis olid määratud teile.
5. Kui pärast arsti määratud ravi lõppemist jääb teil antibiootikume üle, tagastage kõik kasutamata jäänud ravimid apteeki või sobivasse jäätmete punkti.

[Täidetakse riiklikult]

Järgnev informatsioon on mõeldud ainult meditsiinipersonalile või tervishoiutöötajale:

Juhised Meronemi koduseks süstimiseks endale või teisele isikule

Mõned patsiendid, lapsevanemad ja hooldajad saavad koolituse, et nad Meronemi ise kodus süstiks.

Hoiatus – pärast seda, kui arst või meditsiiniõde on teid koolitanud, võite te seda ravimit vastavalt koolitusele ainult iseendale või abivajajale süstida.

- Ravim peab olema segatud teise vedelikuga (lahus). Teie arst ütleb teile, kui palju lahust te peate selleks kasutama.
- Kasutage ravim ära koheselt pärast selle valmistamist. Ärge külmutage lahust.

Ravimi valmistusviis

1. Peske ja kuivatage hoolikalt oma käed. Valmistage ette puhas tööpind.
2. Võtke Meronemi pudelike (viaal) pakendist välja. Kontrollige viaali ja selle kõlblikkusaega. Kontrollige, et viaal on terve ega ole kahjustatud.
3. Eemaldage värviline kate ja puhastage halli kummikorki alkoholisisustatud vatitampooniga. Laske kummikorgil kuivada.
4. Ühendage uus steriilne nõel uue steriilse süstlaga, ilma et te puudutaksite otsi.

5. Tõmmake soovitud annus steriilset süstevett süstlasse. Allpool olevas tabelis on toodud vajamineva vedeliku hulk:

Meronemi annus	Lahustamiseks vajamineva süstevee hulk
500 mg (milligrammi)	10 ml (milliliitrit)
1 g (gramm)	20 ml
1,5 g	30 ml
2 g	40 ml

Pane tähele: kui Meronemi määratud annus on suurem kui 1 g, peate te ära kasutama rohkem kui ühe Meronemi viaali. Seejärel saate te viaalides oleva vedeliku tõmmata ühte süstlasse.

6. Torgake süstlanõel läbi halli kummikorgi keskpaiga ning süstige soovitud hulk süstevett Meronemi viaali või viaalidesse.
7. Eemaldage nõel viaalist ning raputage viaali tugevasti umbes viie sekundi jooksul või seni, kuni kogu pulber on lahustunud. Puhastage halli kummikorki veelkord uue alkoholiga niisutatud vatitampooniga ning laske kummikorgil kuivada.
8. Lükake süstlakolbi lõpuni süstla sisse ning torgake süstlanõel jälle läbi halli kummikorgi. Hoidke kinni nii süstlast kui viaalist ja keerake viaal tagurpidi.
9. Hoidke nõelaotsa vedeliku sees, tõmmake süstlakolbi süstla sisse ning imege kogu viaalis olev vedelik süstla sisse.
10. Eemaldage nõel ja süstal viaali küljest ning visake tühi viaal ohutusse kohta.
11. Hoidke süstalt selliselt, et nõela ots osutaks ülespoole. Koputage süstla klaasile, et kõik võimalikud õhumullid vedelikus tõuseksid pinnale.
12. Eemaldage õhk süstlast niimoodi, et ettevaatlikult surute süstlakolbi, kuni kogu õhk on süstlaotsa kaudu väljunud.
13. Kui te kasutate Meronemi kodus, visake kõik nõelad ja infusioonijuhthmed ära selleks ettenähtud viisil. Kui teie arst otsustab teie ravi lõpetada, hävitage kasutamata jäänud Meronem selleks ettenähtud viisil.

Süstimine

Ravimit saab süstida läbi lühikese kanüüli või venflon-kanüüli, läbi süstimispordi või tsentraalveenikateetri.

Meronemi süstimine läbi lühikese kanüüli või venflon-kanüüli

1. Eemaldage nõel süstla küljest ning visake nõel ettevaatlikult ära teravate esemete prügi hulka.
2. Pühkige lühikese kanüüli või venflon-kanüüli otsa alkoholiga niisutatud vatitampooniga ning laske sel kuivada. Avage oma kanüüli kate ning ühendage süstal kanüüliga.
3. Vajutage aeglaselt süstlakolbi, et manustada antibiootikumi ühtlaselt viie minuti jooksul.
4. Kui te olete lõpetanud antibiootikumi süstimise ning süstal on tühi, eemaldage süstal ning loputage kanüüli, nagu teie arst või meditsiiniõde on teile soovitanud.
5. Sulgege oma kanüüli kate ning visake süstal ettevaatlikult ära teravate esemete prügi hulka.

Meronemi süstimine läbi süstimispordi või tsentraalveenikateetri

1. Eemaldage pordi või kateetri kate, puhastage selle otsa alkoholis niisutatud vatitampooniga ning laske sel kuivada.
2. Ühendage süstal otsaga ning vajutage aeglaselt süstlakolbi, et manustada antibiootikumi ühtlaselt viie minuti jooksul.
3. Kui te olete lõpetanud antibiootikumi süstimise ning süstal on tühi, eemaldage süstal ning loputage porti või kateetrit, nagu teie arst või meditsiiniõde on teile soovitanud.
4. Asetage tsentraalveenikateetrile uus puhas kate ning visake süstal ettevaatlikult ära teravate esemete prügi hulka.

IV LISA
MÜÜGILUBADE TINGIMUSED

Liikmesriikide pädevad asutused, mille tegevust koordineerib viiteliikmesriik, tagavad, et müügiloa hoidja täidab järgmised tingimused:

Müügiloa hoidja kohustub võtma mitu toimeaine ja ravimi kvaliteediga seotud meetet ning esitama ettenähtud ajal kohustuskirjas loetletud andmed. Kui andmete põhjal on vaja müügiluba muuta, tuleb viiteliikmesriigile esitada müügiloa muudatuse taotlus.