

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Meropenem Venus Pharma 500 mg pulveris injekciju/infūziju šķīduma pagatavošanai

Meropenem Venus Pharma 1 g pulveris injekciju/infūziju šķīduma pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Meropenem Venus Pharma 500 mg pulveris injekciju/infūziju šķīduma pagatavošanai

Katrs flakons satur meropenēma trihidrātu, kas atbilst 500 mg bezūdens meropenēma (*meropenemum*).

Meropenem Venus Pharma 1 g pulveris injekciju/infūziju šķīduma pagatavošanai

Katrs flakons satur meropenēma trihidrātu, kas atbilst 1 g bezūdens meropenēma (*meropenemum*).

Palīgviela ar zināmu iedarbību:

Katrs 500 mg flakons satur 104 mg nātrija karbonāta, kas atbilst apmēram 2,0 mEq (apmēram 45.1 mg) nātrija.

Katrs 1 g flakons satur 208 mg nātrija karbonāta, kas atbilst apmēram 4,0 mEq (apmēram 90.2 mg) nātrija.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Pulveris injekciju/infūziju šķīduma pagatavošanai.

Balts līdz blāvi dzeltens kristālisks pulveris.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Meropenem Venus Pharma ir indicēts šādu infekcijas slimību ārstēšanai pieaugušajiem un bērniem, kuri vecāki par 3 mēnešiem (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu):

- smaga pneimonija, tajā skaitā hospitāla pneimonija un ar plaušu mākslīgo ventilāciju saistīta pneimonija;
- bronhopulmonālas infekcijas pacientiem ar cistisko fibrozi;
- komplikētas urīnceļu infekcijas;
- komplikētas vēdera dobuma infekcijas;
- dzemdību un pēcdzemdību infekcijas;
- komplikētas ādas un mīksto audu infekcijas;
- akūts bakteriāls meningīts.

Meropenem Venus Pharma var lietot, lai neitropēniskiem pacientiem ārstētu drudzi, ja pastāv aizdomas, ka to izraisījusi bakteriāla infekcija.

Bakteriēmijas, kas saistītas (vai aizdomas par) ar kādu no augstāk minētajiem infekciju veidiem, ārstēšanai pacientiem.

Jāievēro oficiālās vadlīnijas par atbilstošu antibakteriālo līdzekļu lietošanu.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Tabulās zemāk sniegti vispārīgi norādījumi par devām.

Nosakot ievadāmo meropenēma devu un terapijas ilgumu, jāņem vērā ārstējamās infekcijas veids, tajā skaitā tās smaguma pakāpe, kā arī klīniskā atbildes reakcija.

Deva līdz pat 2 g trīs reizes dienā pieaugušajiem, pusaudžiem un deva līdz 40 mg/kg trīs reizes dienā bērniem var būt piemērota ārstējot dažus infekciju slimību veidus, piemēram, infekcijas, ko izraisījuši mazāk jutīgas baktēriju sugas (piemēram, *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* sugas), vai arī ļoti smagas infekcijas.

Nosakot devu pacientiem ar nieru mazspēju jāņem vērā arī papildus apsvērumi (skatīt zemāk).

Pieaugušie un pusaudži

Infekcijas slimība	Deva, kas jāievada ik pēc 8 stundām
Smaga pneimonija, tajā skaitā hospitāla pneimonija un ar plaušu mākslīgo ventilāciju saistīta pneimonija	500 mg vai 1 g
Bronhopulmonāla infekcijas slimība pacientiem ar cistisko fibrozi	2 g
Komplicētas urīnceļu infekcijas	500 mg vai 1 g
Komplicētas vēdera dobuma infekcijas	500 mg vai 1 g
Dzemdību un pēcdzemdību infekcijas	500 mg vai 1 g
Komplicētas ādas un mīksto audu infekcijas	500 mg vai 1 g
Akūts bakteriāls meningīts	2 g
Febrilas neitropēnijas ārstēšana	1 g

Meropenēmu parasti ievada intravenozas infūzijas veidā apmēram 15 līdz 30 minūšu laikā (skatīt 6.2., 6.3. un 6.6. apakšpunktu).

Alternatīvi, devas, kas mazākas par 1 g, var ievadīt arī intravenozas bolus injekcijas veidā apmēram 5 minūšu laikā. Pieejamie drošuma dati, kas atbalsta 2 g devas ievadīšanu intravenozas bolus injekcijas veidā pieaugušajiem, ir ierobežoti.

Nieru darbības traucējumi

Ja kreatinīna klīrenss ir mazāks par 51 ml/min, deva pieaugušajiem un pusaudžiem ir jāpielāgo kā norādīts zemāk. Pieejami ierobežoti dati par šādu devas pielāgošanu, ja reizes deva ir 2 g.

Kreatinīna klīrenss	Deva (pamatojoties uz “reizes” devas intervālu 500	Ievadīšanas biežums
----------------------------	---	----------------------------

(ml/min)	mg, 1 g vai 2 g, skatīt tabulu iepriekš)	
26 – 50	Viena reizes deva	Ik pēc 12 stundām
10 – 25	Puse no vienas reizes devas	Ik pēc 12 stundām
<10	Puse no vienas reizes devas	Ik pēc 24 stundām

Meropenēms no organisma tiek izvadīts ar hemodialīzes un hemofiltrācijas palīdzību. Nepieciešamā deva jāievada pēc hemodialīzes cikla beigām.

Pacienti, kuriem tiek veikta peritoneālā dialīze, ieteicamā deva nav noteikta.

Aknu darbības traucējumi

Pacienti ar aknu darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Gados vecāki pacienti

Gados vecākiem pacientiem ar normālu nieru darbību vai kreatinīna klīrensu lielāku par 50 ml/min devas pielāgošana nav nepieciešama.

Pediatriskā populācija

Bērni, kuri jaunāki par 3 mēnešiem

Meropenēma drošums un efektivitāte, lietojot to bērniem, kuri jaunāki par 3 mēnešiem, nav pierādīta, un piemērota dozēšanas shēma nav zināma. Tomēr, ierobežoti farmakokinētiskie dati liecina, ka piemērota var būt tā lietošana pa 20 mg/kg ik pēc 8 stundām (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Bērni vecumā no 3 mēnešiem līdz 11 gadiem ar ķermeņa masu mazāku par 50 kg

Ieteicamās devas norādīta tabulā zemāk:

Infekcijas slimība	Devā, kas jāievada ik pēc 8 stundām
Smaga pneimonija, tajā skaitā hospitāla pneimonija un ar plaušu mākslīgo ventilāciju saistīta pneimonija	10 vai 20 mg/kg
Bronhopulmonāla infekcijas slimība pacientiem ar cistisko fibrozi	40 mg/kg
Komplicētas urīnceļu infekcijas	10 vai 20 mg/kg
Komplicētas vēdera dobuma infekcijas	10 vai 20 mg/kg
Komplicētas ādas un mīksto audu infekcijas	10 vai 20 mg/kg
Akūts bakteriāls meningīts	40 mg/kg
Febrilas neitropēnijas ārstēšana	20 mg/kg

Bērni ar ķermeņa masu lielāku par 50 kg

Jālieto pieaugušo deva.

Nav pieredzes par lietošanu bērniem ar nieru darbības traucējumiem.

Lietošanas veids

Meropenem Venus Pharma parasti tiek ievadīts intravenozas infūzijas veidā apmēram 15 - 30 minūšu laikā (skatīt 6.2., 6.3. un 6.6. apakšpunktu). Alternatīvi, meropenēma devu, kas nepārsniedz 20 mg/kg, var ievadīt arī intravenozas bolus injekcijas veidā apmēram 5 minūšu laikā.

Pieejami ierobežoti drošuma dati, kas atbalsta 40 mg/kg devas ievadīšanu bērniem intravenozas bolus injekcijas veidā.

Ieteikumus par zāļu atšķaidīšanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Paaugstināta jutība pret jebkuru citu karbapenēma grupas antibakteriālo līdzekli.

Smaga paaugstināta jutība (piemēram, anafilaktiskā reakcija, nopietna ādas reakcija) pret jebkāda cita veida bēta laktāma grupas antibakteriālu līdzekli (piemēram, penicilīnu vai cefalosporīnu grupas līdzekļiem).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izvēloties meropenēmu konkrēta pacienta ārstēšanai, noteikti jāizvērtē karbapenēma grupas antibakteriālā līdzekļa piemērotība, ņemot vērā šādus faktorus: infekcijas smaguma pakāpe, rezistences izplatība pret citiem piemērotiem antibakteriāliem līdzekļiem, kā arī izvēles risks, kas saistīts ar pret karbapenēmu rezistentām baktērijām.

Enterobacteriaceae, *Pseudomonas aeruginosa* un *Acinetobacter* sugu rezistence

Enterobacteriaceae, *Pseudomonas aeruginosa* un *Acinetobacter* sugu rezistence pret penēmu grupas līdzekļiem Eiropas Savienībā ir atšķirīga. Ārstiem ir ieteicams ņemt vērā šo baktēriju rezistences pret penēmiem vietējo izplatību.

Paaugstinātas jutības reakcijas

Tāpat kā lietojot visus bēta laktāma grupas antibiotiskos līdzekļus, ziņots par nopietnām un dažkārt letālām paaugstinātas jutības reakcijām (skatīt 4.3. un 4.8. apakšpunktu).

Pacientiem, kuriem anamnēzē ir paaugstināta jutība pret karbapenēmiem, penicilīniem vai citiem bēta laktāma grupas antibiotiskajiem līdzekļiem, var būt arī paaugstināta jutība arī pret meropenēmu. Pirms uzsākt terapiju ar meropenēmu, pacients rūpīgi jāiztaujā par iepriekš piedzīvotām paaugstinātas jutības reakcijām pret bēta laktāma grupas antibiotiskajiem līdzekļiem.

Ja attīstās smaga alerģiska reakcija, zāļu lietošana jāpārtrauc un jāveic atbilstoši pasākumi.

Nopietnas ādas nevēlamās blakusparādības, tādas kā Stīvensa Džonsona sindroms, toksiska epidermas nekrolīze, zāļu reakcija ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem, multiformā eritēma un akūta ģeneralizēta eksantematiska pustuloze ziņotas par pacientiem, kuri saņem meropenēmu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ja parādās pazīmes un simptomi, kas liecina par šīm reakcijām, meropenēma lietošana nekavējoties jāpārtrauc un jāapsver alternatīva ārstēšana.

Ar antibiotisko līdzekļu lietošanu saistīts kolīts

Gandrīz visu antibakteriālo līdzekļu, tajā skaitā meropenēma, lietošanas gadījumā ziņots par ar antibiotisko līdzekļu lietošanu saistīta kolīta un pseidomembranoza kolīta attīstību, un tā smaguma pakāpe var būt no vieglas līdz dzīvībai bīstamai. Tādēļ ir svarīgi apsvērt šādas diagnozes iespējamību pacientiem, kuriem pēc meropenēma lietošanas vai arī tā lietošanas laikā attīstījusies caureja (skatīt 4.8. apakšpunktu). Jāapsver meropenēma lietošanas pārtraukšana un specifiskas *Clostridium difficile* terapijas uzsākšana. Nedrīkst lietot zāles, kas nomāc peristaltiku.

Krampji

Karbapenēma grupas līdzekļu, tajā skaitā arī meropenēma, lietošanas laikā reti ziņots par krampjiem (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Aknu darbības kontrole

Meropenēma terapijas laikā rūpīgi jākontrolē aknu darbība, jo pastāv aknu toksicitātes risks (aknu darbības traucējumi ar holestāzi un citolīzi) (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Lietošana pacientiem ar aknu slimību: pacientiem, kuriem pirms terapijas uzsākšanas jau ir aknu darbības traucējumi, meropenēma lietošanas laikā jākontrolē aknu darbība. Devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Tiešais antiglobulīna tests (Kūmba tests), serokonversija

Meropenēma terapijas laikā iespējams pozitīvs rezultāts tiešajā vai netiešajā Kūmba testā.

Vienlaicīga lietošana ar valproiskābi/nātrija valproātu/valpromīdu

Nav ieteicama meropenēma lietošana vienlaicīgi ar valproiskābi/nātrija valproātu/valpromīdu (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Meropenem Venus Pharma satur nātriju

Meropenem Venus Pharma 500 mg satur 45,1 mg nātrija uz 500 mg, kas ir līdzvērtīgi 2,25 % no PVO ieteiktās maksimālās 2 g nātrija devas pieaugušajiem.

Meropenem Venus Pharma 1 g satur 90,2 mg nātrija uz 1g, kas ir līdzvērtīgi 4,5 % no PVO ieteiktās maksimālās 2 g nātrija devas pieaugušajiem.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Nav veikti specifiski mijiedarbības pētījumi ar citām zālēm, izņemot probenecīdu.

Probenecīds konkurē ar meropenēmu par aktīvo sekrēciju nieru kanāliņos, tādējādi nomācot meropenēma izdalīšanos caur nierēm, pagarinot meropenēma eliminācijas pusperiodu un paaugstinot tā koncentrāciju plazmā. Lietojot probenecīdu vienlaicīgi ar meropenēmu, jāievēro piesardzība.

Nav pētīta meropenēma iespējamā ietekme uz citu zāļu saistīšanos ar olbaltumvielām vai metabolismu. Tomēr, tā saistīšanās ar olbaltumvielām ir tik maza, ka, pamatojoties uz šo mehānismu, nav sagaidāma mijiedarbība ar citiem savienojumiem.

Ziņots par valproiskābes līmeņa pazemināšanos asinīs, ja tā lietota vienlaicīgi ar karbapenēma grupas līdzekli, kā rezultātā valproiskābes līmenis aptuveni divu dienu laikā samazinājās par 60 – 100 %. Tā kā šī samazinošā ietekme sākas ātri un ir plaša, vienlaicīga valproiskābes/nātrija valproāta/valpromīda lietošana ar karbapenēma grupas līdzekļiem tiek uzskatīta par nepiemērojamu, tādēļ no tās jāizvairās (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Iekšķīgi lietojami antikoagulanti

Antibiotisko līdzekļu lietošana vienlaicīgi ar varfarīnu var pastiprināt tā asinsreci mazinošo iedarbību. Saņemti daudzi ziņojumi par iekšķīgi lietojamo antikoagulantu, tajā skaitā varfarīna, asinsreci mazinošās ietekmes pastiprināšanos pacientiem, kuri vienlaikus saņem terapiju ar antibakteriāliem līdzekļiem. Šis risks var mainīties atkarībā no pamatā esošās infekcijas veida, pacienta vecuma un vispārīgā stāvokļa, tādēļ antibiotisko līdzekļu ietekmi uz INR (*International Normalised Ratio* - starptautisko normalizēto attiecību) palielināšanos ir grūti novērtēt. Ieteicams bieži kontrolēt INR lietojot antibiotiskos līdzekļus vienlaicīgi ar iekšķīgi lietojamiem antikoagulantiem, kā arī tūlīt pēc šādas vienlaicīgas lietošanas beigām.

Pediatriskā populācija

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Informācija par meropenēma lietošanu grūtniecēm nav vai arī tā ir ierobežota.

Pētījumi ar dzīvniekiem neliecina par tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi attiecībā uz reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Piesardzības nolūkā ieteicams izvairīties no meropenēma lietošanas grūtniecības laikā.

Barošana ar krūti

Neliels meropenēma daudzums izdalās ar mātes pienu cilvēkiem. Meropenēmu nedrīkst lietot sievietēm, kuras baro bērnu ar krūti, izņemot gadījumus, kad iespējamais ieguvums mātei attaisno iespējamo risku bērnam.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav veikti pētījumi par ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tomēr, vadot transportlīdzekļus un apkalpojot mehānismus, jāņem vērā, ka meropenēma lietošanas laikā ir saņemti ziņojumi par galvassāpēm, parestēzijām un krampjiem.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Pārskatā par 4872 pacientiem, no kuriem 5026 pacienti saņēma meropenēmu, biežāk ziņotās ar meropenēmu saistītās blakusparādības bija caureja (2,3 %), izsitumi (1,4 %), slikta dūša/vemšana (1,4 %) un iekaisums injekcijas vietā (1,1 %). Visbiežāk ziņotā ar meropenēma lietošanu saistītā laboratoriskā blakusparādība bija trombocitose (1,6 %) un paaugstināts aknu enzīmu līmenis (1,5 - 4,3 %).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Tabulā zemāk visas blakusparādības uzskaitītas atbilstoši orgānu sistēmu klasifikācijai un to sastopamības biežumam: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$), ļoti reti ($< 1/10\,000$), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

1. tabula		
Orgānu sistēmu klasifikācija	Sastopamības biežums	Blakusparādība
Infekcijas un infestācijas	Retāk	Mutes dobuma un maksts kandidoze
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Bieži	Trombocitēmija
	Retāk	Eozinofilija, trombocitopēnija, leukopēnija, neitropēnija, agranulocitose, hemolītiska anēmija
Imūnās sistēmas traucējumi	Retāk	Angioedēma, anafilakse (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu)
Psihiskie traucējumi	Reti	Delīrijs
Nervu sistēmas traucējumi	Bieži	Galvassāpes
	Retāk	Parestēzija
	Reti	Krampji (skatīt 4.4. apakšpunktu)
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Bieži	Caureja, vemšana, slikta dūša, sāpes vēderā
	Retāk	Ar antibiotisko līdzekļu lietošanu saistīts kolīts (skatīt 4.4. apakšpunktu)
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	Bieži	Paaugstināts transamināžu līmenis, paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis asinīs, paaugstināts laktātdehidrogenāzes līmenis asinīs
	Retāk	Paaugstināts bilirubīna līmenis asinīs
Ādas un zemādas audu bojājumi	Bieži	Izsitumi, nieze
	Retāk	Nātrene, toksiska epidermas nekrolīze, Stīvensa – Džonsona sindroms, daudzformu eritēma (<i>erythema multiforme</i>) (skatīt 4.4. apakšpunktu)
	Nav zināmi	Zāļu lietošanas izraisīta reakcija ar eozinofiliju un

		sistēmiskiem simptomiem (DRESS sindroms), akūta ģeneralizēta eksantematozā pustuloze (skatīt 4.4. apakšpunktu)
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	Retāk	Paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs, paaugstināts urīnvielas līmenis asinīs
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Bieži	Iekaisums, sāpes
	Retāk	Tromboflebīts, sāpes injekcijas vietā

Pediatriskā populācija

Meropenēma lietošana ir apstiprināta bērniem no 3 mēnešu vecuma un vecākiem. Balstoties uz ierobežotu pieejamo datu daudzumu, nav iegūti pierādījumi par palielinātu blakusparādību risku bērniem. Visi saņemtie ziņojumi bija atbilstoši iegūtajiem datiem pieaugušo populācijā.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām Zāļu valsts aģentūrai, Jersikas ielā 15, Rīgā, LV 1003. Tīmekļa vietne: www.zva.gov.lv

4.9. Pārdozēšana

Ja deva netiek pielāgota, kā norādīts 4.2. apakšpunktā, pacientiem ar nieru darbības traucējumiem iespējama relatīva pārdozēšana. Ierobežota pēcreģistrācijas pieredze liecina, ka gadījumā, ja pēc pārdozēšanas attīstās blakusparādības, tās atbilst 4.8. apakšpunktā aprakstītajam blakusparādību profilam, un tās parasti ir vieglas un izzūd pēc zāļu lietošanas pārtraukšanas vai devas samazināšanas. Jāapsver simptomātiska terapija.

Indivīdiem ar normālu nieru darbību notiks strauja zāļu izvadīšana caur nierēm.

Meropenēms un tā metabolīts no organisma tiks izvadīts ar hemodialīzes palīdzību.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: sistēmiski lietojamie antibakteriālie līdzekļi, karbapenēmi.

ATĶ kods: J01DH02

Darbības mehānisms

Meropenēma baktericīda iedarbība izpaužas, nomācot baktēriju šūnas sienīgas sintēzi grampozitīvām un gramnegatīvām baktērijām pēc piesaistīšanās pie penicilīnu saistošajām olbaltumvielām (*Penicillin* - *Binding Proteins*; PBP).

Farmakokinētiskā/farmakodinamiskā (FK/FD) attiecība

Līdzīgi citiem bēta laktāma grupas antibakteriālajiem līdzekļiem, arī meropenēma gadījumā pierādīts, ka ar efektivitāti vislabāk korelē laiks, kādu meropenēma koncentrācija pārsniedz MIK (minimālo inhibējošo koncentrāciju) ($T > \text{MIK}$). Neklīniskajos modeļos meropenēmam piemita aktivitāte tad, ja apmēram 40 % dozēšanas intervāla tā koncentrācija plazmā pārsniedza inficējošo organismu MIK. Šis mērķis nav noskaidrots klīniski.

Rezistences mehānisms

Baktēriju rezistenci pret meropenēmu var izraisīt: (1) samazināta gramnegatīvo baktēriju ārējās membrānas caurlaidība (jo samazinājusies porīnu sintēze) (2) samazināta afinitāte pret mērķa PBP (3) pastiprināta izplūšanas sūkņa komponentu ekspresija (4) tādu bēta laktamāžu veidošanās, kas spēj hidrolizēt karbapenēmus.

Eiropas Savienībā ziņots par pret karbapenēmiem rezistentu baktēriju izraisītu infekcijas slimību lokalizētām grupām.

Sarp meropenēmu un hinolonu, aminoglikozīdu, makrolīdu un tetraciklīnu grupas līdzekļiem nav uz iedarbības mērķi balstītas krusteniskas rezistences. Tomēr baktērijas var būt rezistentas pret vairāk nekā vienas grupas antibakteriālajiem līdzekļiem, ja mehānisms saistīts ar membrānas necaurlaidību un/vai izplūdes sūkni (sūkņiem).

Robežvērtības

Eiropas Pretmikrobo līdzekļu jutības pārbaudes komitejas (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing – EUCAST*) noteiktās klīniskās robežvērtības MIK noteikšanai ir norādītas zemāk.

EUCAST klīniskās MIK robežvērtības meropenēmam (2020-01-01, v 10.0)

Mikroorganisms	Jutīgs (J) (mg/l)	Rezistents (R) (mg/l)
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 2	> 8
<i>Pseudomonas</i> sugas	≤ 2	> 8
<i>Acinetobacter</i> sugas.	≤ 2	> 8
<i>Streptococcus</i> A, B, C un G grupas	Piezīme 5	Piezīme5
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹	≤ 2	> 2
<i>Viridans</i> grupas <i>streptococci</i> ²	≤ 2	> 2
<i>Staphylococcus</i> sugas	Piezīme 3	Piezīme 3
<i>Haemophilus influenzae</i> ^{1,2} un <i>Moraxella catarrhalis</i> ²	≤ 2	> 2
<i>Neisseria meningitidis</i> ^{2,4}	$\leq 0,25$	$> 0,25$
Grampozitīvi anaerobi, izņemot <i>Clostridium difficile</i>	≤ 2	> 8
Gramnegatīvi anaerobi	≤ 2	> 8
<i>Listeria monocytogenes</i>	$\leq 0,25$	$> 0,25$
Ar sugām nesaistītas robežvērtības	≤ 2	> 8
<i>Kingella kingae</i>	$\leq 0,03$	$> 0,03$

Mikroorganisms	Jutīgs (J) (mg/l)	Rezistents (R) (mg/l)
<i>Enterococcus</i> sugas	--	--
<i>Aerococcus sanguincola</i> un <i>urinae</i>	≤ 0,25	> 0,25
<i>Burkholderia pseudomallei</i>	≤ 2	> 2

1 Meropenēma koncentrācijas robežvērtība *Streptococcus pneumoniae* un *Haemophilus influenzae* meningīta gadījumā ir ≤ 0,25 mg/l (jutīgām sugām) un > 0,25 mg/l (rezistentām sugām).

2 Rezistenti izolāti līdz šim nav ziņoti. Katra šāda izolāta identifikācija un antibakteriālās jutības testēšana ir jāatkārto, un gadījumā, ja rezultāts tiek apstiprināts, izolāts jānosūta uz references laboratoriju.

3 Par stafilokoku jutību pret karbapenēmiem tiek spriests pēc to jutības pret cefoksitīnu.

4 Robežvērtības attiecas tikai uz meningītu.

5 Par bēta laktāma grupas līdzekļu jutību pret A, B, C, G grupu streptokokiem tiek spriests pēc to jutības pret benzilpenicilīnu.

Iegūtās rezistences izplatība dažādos ģeogrāfiskos reģionos var atšķirties, turklāt laika gaitā tā noteiktām sugām mēdz mainīties, tādēļ vēlams vadīties pēc vietējiem datiem par rezistenci, it īpaši, ja tiek ārstētas smagas infekcijas. Ja nepieciešams, jālūdz eksperta padoms, ja lokālā rezistences izplatība ir tāda, ka var apšaubīt līdzekļa lietderību vismaz dažu veidu infekcijas slimību gadījumā.

Sekojošā patogēno mikroorganismu tabula izveidota, pamatojoties uz klīnisko pieredzi un terapijas vadlīnijām.

Parasti jutīgas sugas

Grampozitīvi aerobi

Enterococcus faecalis^S

Staphylococcus aureus (metilicilīn jutīgi)^E

Staphylococcus sugas (metilicilīn jutīgi), tajā skaitā *Staphylococcus epidermidis*

Streptococcus agalactiae (B grupa)

Streptococcus milleri grupa (*S. anginosus*, *S. constellatus* un *S. intermedius*)

Streptococcus pneumoniae

Streptococcus pyogenes (A grupa)

Gramnegatīvi aerobi

Citrobacter freundii

Citrobacter koseri

Enterobacter aerogenes

Enterobacter cloacae

Escherichia coli

Haemophilus influenzae

Klebsiella oxytoca

Klebsiella pneumoniae

Morganella morganii

Neisseria meningitides

Proteus mirabilis

Proteus vulgaris

Serratia marcescens

Grampozitīvi anaerobi

Clostridium perfringens

Peptoniphilus asaccharolyticus

Peptostreptococcus sugas (tajā skaitā *P. micros*, *P. anaerobius*, *P. magnus*)

Gramnegatīvi anaerobi

Bacteroides caccae

Bacteroides fragilis grupa

Prevotella bivia

Prevotella disiens

Sugas, kurām iegūtā rezistence var būt problemātiska

Grampozitīvi aerobi

Enterococcus faecium^{§†}

Gramnegatīvi aerobi

Acinetobacter sugas

Burkholderia cepacia

Pseudomonas aeruginosa

Dabiski rezistenti mikroorganismi

Gramnegatīvi aerobi

Stenotrophomonas maltophilia

Legionella sugas

Citi mikroorganismi

Chlamydophila pneumoniae

Chlamydophila psittaci

Coxiella burnetii

Mycoplasma pneumoniae

[§] Sugas, kurām dabiski piemīt vidēja jutība.

[£] Visi metecilīnrezistentie stafilokoki ir rezistenti arī pret meropenēmu.

[†] Rezistences izplatība vienā vai vairākās ES valstīs ir ≥ 50 %.

Zirgu ļaunie ienāši (glanders) un melioidoze (melioidosis)

Meropenēma lietošana cilvēkiem tiek balstīta uz *in vitro* *B. mallei* un *B. pseudomallei* jutības datiem un ierobežotiem datiem no pētījumiem ar cilvēkiem. Ārstējot cilvēkiem zirgu ļaunos ienāšus un melioidozi, ārstējošajam ārstam jāizmanto nacionālās vadlīnijas un/vai starptautiskās vadlīnijas.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Veseliem indivīdiem vidējais plazmas eliminācijas pusperiods ir apmēram 1 stunda, vidējais izkļiedes tilpums ir apmēram 0,25 l/kg (11 - 27 l) un vidējais klīrenss ir 287 ml/min, lietojot 250 mg devu, un samazinās līdz 205 ml/min, ja lietotā deva ir 2 g. 500, 1000 un 2000 mg devu, ja tās ievadītas 30 minūšu ilgas infūzijas veidā, vidējais C_{max} ir attiecīgi 23, 49 un 115 mikrogrami/ml, bet atbilstošās AUC vērtības bija attiecīgi 39,3, 62,3 un 153 mikrogrami.st/ml. Ievadot 500 un 1000 mg devu 5 minūtes ilgas infūzijas veidā, C_{max} vērtības bija attiecīgi 52 un 112 mikrogrami/ml. Ja indivīdiem ar normālu nieru darbību ik pēc 8 stundām tiek ievadītas vairākas devas, nenotiek meropenēma uzkrāšanās.

Pētījumā, kurā piedalījās 12 pacienti vēdera dobuma infekcijas ārstēšanai pēc ķirurģiskas operācijas, 1000 mg meropenēma tika ievadīti ik pēc 8 stundām, tika novērots C_{max} un eliminācijas pusperiods, kas līdzinājās raksturlielumiem, kas novēroti veseliem indivīdiem, bet izkļiedes tilpums (27 l) bija lielāks.

Izkļiede

Meropenēma vidējā saistīšanās ar plazmas olbaltumvielām bija apmēram 2 % un tā nebija atkarīga no koncentrācijas. Straujas ievadīšanas gadījumā (5 minūšu vai īsākā laika periodā) farmakokinētika ir bieksponenciāla, taču tas mazākā mērā novērojams pēc 30 minūšu ilgas infūzijas. Pierādīts, ka meropenēms labi izplatās vairākos organisma šķidrumos un audos, tajā skaitā plaušās, bronhu sekrētā, žultī, cerebrospinālajā šķidrumā, ginekoloģiskajos audos, ādā, muskuļu apvalkos, muskuļos un peritoneālajā eksudātā.

Biotransformācija

Meropenēms tiek metabolizēts bēta laktāma gredzena hidrolīzes rezultātā, un tā rezultātā veidojas mikrobioloģiski neaktīvs metabolīts. Salīdzinot ar imipenēmu, meropenēmam *in vitro* bija samazināta jutība pret hidrolīzi ar cilvēka dehidropeptidāzi-I (DHP-I), tādēļ nav nepieciešams vienlaicīgi lietot DHP-I inhibitoru.

Eliminācija

Meropenēms tiek izvadīts galvenokārt neizmainītā veidā caur nierēm; apmēram 70 % (50 – 75 %) devas 12 stundu laikā izdalās neizmainītā veidā. Vēl 28 % devas atklāti mikrobioloģiski neaktīva metabolīta formā. Ar izkārnījumiem izdalās tikai apmēram 2 % devas. Noteiktais nieru klīrenss un probenecīda ietekme liecina, ka meropenēmam raksturīga gan filtrācijas, gan tubulārā sekrēcija.

Nieru mazspēja

Nieru darbības traucējumu gadījumā palielinās meropenēma AUC plazmā un eliminācijas pusperiods. Salīdzinot ar veseliem indivīdiem ($Cr_{CL} > 80$ ml/min), pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības

traucējumiem (Cr_{CL} 33 - 74 ml/min) AUC palielinājās 2,4 reizes, pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (Cr_{CL} 4 -23 ml/min) – 5 reizes, bet pacientiem, kuriem tiek veikta hemodialīze (Cr_{CL} < 2 ml/min) – 10 reizes. Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem ievērojami palielinājās arī mikrobioloģiski neaktīvā, šķeltā gredzena metabolīta AUC. Pacientiem ar vidēji smagiem un smagiem nieru darbības traucējumiem ieteicama devas pielāgošana (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Meropenēms no organisma tiek izvadīts ar hemodialīzes palīdzību, un tā klīrenss hemodialīzes laikā ir apmēram 4 reizes lielāks nekā pacientiem ar anūriju.

Aknu mazspēja

Pētījumā ar pacientiem ar alkohola izraisītu cirozi netika novērots, ka aknu slimība ietekmē meropenēma farmakokinētiku pēc atkārtotas devas ievadīšanas.

Pieaugušie pacienti

Farmakokinētiskajos pētījumos, kuros piedalījušies pacienti, nav novērotas nozīmīgas farmakokinētiskās atšķirības veseliem indivīdiem, kuriem bijusi vienāda nieru darbība. Populācijas modelis, kas izveidots no informācijas par 79 pacientiem ar vēdera dobuma infekciju vai pneimoniju, liecina, ka centrālā nodalījuma tilpums ir atkarīgs no ķermeņa masas, bet klīrenss – no kreatinīna klīrensa un vecuma.

Pediātriskā populācija

Farmakokinētikas pētījumi zīdaiņiem un bērniem ar infekciju, lietojot 10, 20 un 40 mg/kg devu, liecina, ka C_{max} vērtības bija apmēram tādas pašas kā pēc attiecīgi 500, 1000 un 2000 mg devas lietošanas pieaugušajiem.

Salīdzinājums ir pierādījis konsekventu devu farmakokinētiku un eliminācijas pusperiodu ilgumu, kas visiem bērniem ir līdzīgs tam, kāds novērots pieaugušajiem (izņemot vismazākos bērnus – līdz 6 mēnešu vecumam, kuriem $t_{1/2}$ ir 1,6 stundas). Vidējais meropenēma klīrenss bija 5,8 ml/min/kg (6 -12 gadu vecumā), 6,2 ml/min/kg (2 -5 gadu vecumā), 5,3 ml/min/kg (6 -23 mēnešu vecumā) un 4,3 ml/min/kg (2 -5 mēnešu vecumā). Apmēram 60 % devas izdalās ar urīnu 12 stundu laikā meropenēma formā, bet vēl 12 % - metabolīta veidā. Meropenēma koncentrācija cerebrospinalajā šķidrumā bērniem ar meningītu ir apmēram 20 % no tā līmeņa plazmā, lai arī novērotas nozīmīgas atšķirības dažādiem indivīdiem.

Pētot meropenēma farmakokinētiku jaundzimušajiem, kuriem bija nepieciešama pretinfekcijas terapija, tika novērots, ka jaundzimušajiem ar lielāku hronoloģisko vai nobriešanas vecumu klīrenss bija lielāks un kopējais vidējais eliminācijas pusperiods bija 2,9 stundas. *Monte Carlo* simulācija, pamatojoties uz populācijas FK modeli, liecina, ka zāļu lietošana pa 20 mg/kg ik pēc 8 stundām ļāva panākt 60 % $T > P$. *aeruginosa* MIK 95 % priekšlaicīgi dzimušiem bērniem un 91 % laikus dzimušiem jaundzimušajiem.

Gados vecāki cilvēki

Farmakokinētiskie pētījumi liecina, ka veseliem, gados vecākiem pētījuma dalībniekiem (vecumā no 65 - 80 gadiem) plazmas klīrenss samazinājās atbilstoši ar vecumu saistītam kreatinīna klīrensa

samazinājumam, bet ar nierēm nesaistītais klīrenss samazinājās mazāk. Gados vecākiem pacientiem nav nepieciešama devas pielāgošana, izņemot pacientus ar vidēji smagiem un smagiem nieru darbības traucējumiem (skatīt 4.2. apakšpunktu).

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Pētījumi ar dzīvniekiem liecina, ka nierēs meropenēma panesamība ir laba. 7 dienas ilgā pētījumā histoloģiski nieru kanāliņu bojājuma pierādījumi pelēm un suņiem tika novēroti tikai pēc vienreizējas devas, kas bija vismaz 2000 mg/kg, bet pērtiķiem – pēc 500 mg/kg devas.

Meropenēma panesamība centrālajā nervu sistēmā parasti ir laba. Akūtās toksicitātes pētījumos ar grauzējiem ietekme tika novērota tikai tad, ja deva pārsniedza 1000 mg/kg.

Intravenozi ievadīta meropenēma LD₅₀ grauzējiem ir lielāka par 2000 mg/kg.

Līdz 6 mēnešus ilgos atkārtotu devu pētījumos tika novērota tikai niecīga ietekme, tajā skaitā sarkano asins šūnu raksturlielumu samazināšanās suņiem.

Veiktajos standartpētījumos netika iegūti pierādījumi par mutagēno potenciālu, bet pētījumos ar žurkām, lietojot meropenēmu devā līdz 750 mg/kg, un pērtiķiem, to lietojot devā līdz 360 mg/kg, netika atklāti pierādījumi par reproduktīvo toksicitāti, tajā skaitā teratogēno potenciālu.

Salīdzinot ar pieaugušiem dzīvniekiem, mazuļiem netika iegūti pierādījumi par palielinātu jutību pret meropenēmu. Pētījumos ar dzīvniekiem intravenozās zāļu formas panesamība bija laba.

Vienīgajam meropenēma metabolītam pētījumos ar dzīvniekiem bija līdzīgs toksicitātes profils.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Bezūdens nātrijs karbonāts

6.2. Nesaderība

Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm (izņemot 6.6. apakšpunktā minētās).

6.3. Uzglabāšanas laiks

2 gadi.

Uzglabāšanas laiks pēc izšķīdināšanas:

Ievadīšana intravenozas bolus injekcijas veidā

Šķīdumu bolus injekcijai sagatavo, izšķīdinot zāles ūdenī injekcijām līdz galīgai koncentrācijai 50 mg/ml. Pierādīta pagatavotā bolus injekcijas šķīduma ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā 3 stundas, uzglabājot temperatūrā līdz 25 °C, vai 12 stundas, uzglabājot ledusskapī (2 °C - 8 °C).

No mikrobioloģijas viedokļa, ja vien atvēršanas/izšķīdināšanas/atšķaidīšanas metode izslēdz mikrobioloģiskā piesārņojuma risku, zāles jālieto nekavējoties.

Ja zāles netiek lietotas nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem līdz lietošanai ir atbildīgs lietotājs.

Ievadišana intravenozas infūzijas veidā

Šķīdumu infūzijām pagatavo, izšķīdinot zāles 0,9 % nātrija hlorīda šķīdumā infūzijām vai 5 % dekstrozes šķīdumā infūzijām līdz galīgai koncentrācijai 1 līdz 20 mg/ml.

Pierādīta ar 0,9 % nātrija hlorīda šķīdumu pagatavotā infūziju šķīduma ķīmiskā un fizikālā stabilitāte 3 stundas, uzglabājot temperatūrā līdz 25 °C, vai 24 stundas, uzglabājot ledusskapī (2 °C - 8 °C).

No mikrobioloģijas viedokļa, ja vien atvēršanas/izšķīdināšanas/atšķaidīšanas metode izslēdz mikrobioloģiskā piesārņojuma risku, zāles jālieto nekavējoties.

Ja zāles netiek lietotas nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem līdz lietošanai ir atbildīgs lietotājs.

Zāles, kas izšķīdinātas 5 % dekstrozes šķīdumā, jālieto nekavējoties.

Izšķīdinātus zāļu šķīdumus nedrīkst sasaldēt.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi. Nesasaldēt pagatavoto šķīdumu.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Meropenem Venus Pharma 500 mg pulveris injekciju/infūziju šķīduma pagatavošanai

Balts līdz blāvi dzeltens kristālisks pulveris 10 ml II tipa stikla flakonā ar aizbāzni (pelēkas butila gumijas aizbāznis)

Meropenem Venus Pharma 1 g pulveris injekciju/infūziju šķīduma pagatavošanai

Balts līdz blāvi dzeltens kristālisks pulveris 20 ml II tipa stikla flakonā ar aizbāzni (pelēkas butila gumijas aizbāznis)

Zāles tiek izplatītas iepakojumos pa 10 flakoniem.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Injekcija

Meropenem Venus Pharma, lietošanai intravenozu bolus injekciju veidā, jāšķīdina sterilā ūdenī injekcijām.

Infūzija

Intravenozas infūzijas ievadīšanai Meropenem Venus Pharma flakonu saturu var šķīdināt tieši 0,9 % nātrija hlorīda vai 5 % dekstrozes šķīdumā infūzijām.

Visi flakoni paredzēti tikai vienreizējai lietošanai.

Pagatavojot šķīdumu, jāievēro standarta aseptiskā darba tehnika.

Pagatavotais šķīdums pirms ievadīšanas jāsakrata.

Viss neizmantotais produkts vai atkritumi ir jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

Viss atlikušais antibiotisko līdzekļu šķīdums, kā arī visi ievadīšanai izmantotie materiāli, jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Venus Pharma GmbH

Am-Bahnhof 1-3,

59368, Werne,

Vācija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

500 mg: 21-0023

1 g: 21-0024

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2021. gada 16. februāris

10. TE/KSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

12/2023