

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Merocarb 500 mg prášok na injekčný/infúzny roztok

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá injekčná liekovka obsahuje meropeném trihydrát, čo zodpovedá 500 mg bezvodého meropenému.

#### Pomocná látka so známym účinkom

Každá injekčná liekovka obsahuje 45 mg sodíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na injekčný/infúzny roztok.

Biely až bledožltý prášok.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Merocarb je indikovaný na liečbu nasledujúcich infekcií u dospelých a detí vo veku od 3 mesiacov a starších (pozri časti 4.4 a 5.1):

- závažná pneumónia, vrátane nozokomiálnej pneumónie a pneumónie spojenej s mechanickou ventiláciou pľúc,
- bronchopulmonálne infekcie pri cystickej fibróze,
- komplikované infekcie močových ciest,
- komplikované intraabdominálne infekcie,
- pôrodné a popôrodné infekcie,
- komplikované infekcie kože a mäkkých tkanív,
- akútna bakteriálna meningitída.

Merocarb sa môže používať v liečbe pacientov s neutropéniou s horúčkou, ktorá je pravdepodobne dôsledkom bakteriálnej infekcie.

Liečba pacientov s bakteriémiou, ktorá sa môže objaviť v súvislosti s ktoroukoľvek z vyššie uvedených infekcií alebo existuje podozrenie na takúto súvislosť.

Je potrebné vziať do úvahy oficiálne odporúčania o náležitom používaní antibiotík.

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

##### Dávkovanie

Tabuľky uvedené nižšie poskytujú všeobecné odporúčania na dávkovanie.

Podávaná dávka meropenému a dĺžka liečby závisia od typu liečenej infekcie, vrátane jej závažnosti a od klinickej odpovede pacienta.

Dávka až 2 g trikrát denne u dospelých a dospievajúcich a dávka až 40 mg/kg trikrát denne u detí môže byť zvlášť vhodná pri liečbe niektorých typov infekcií, ako sú infekcie, ktoré sú vyvolané menej citlivými bakteriálnymi druhmi (napr. *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp.), alebo veľmi závažné infekcie.

Pri liečbe pacientov s renálnou insuficienciou je potrebné ďalšie prehodnotenie dávky (pozri nižšie).

#### Dospelí a dospievajúci

<b>Infekcia</b>	<b>Dávka podávaná každých 8 hodín</b>
Závažná pneumónia, vrátane nozokomiálnej pneumónie a pneumónie spojenjej s mechanickou ventiláciou pľúc	500 mg alebo 1 g
Bronchopulmonálne infekcie pri cystickej fibróze	2 g
Komplikované infekcie močových ciest	500 mg alebo 1 g
Komplikované intraabdominálne infekcie	500 mg alebo 1 g
Pôrodné a popôrodné infekcie	500 mg alebo 1 g
Komplikované infekcie kože a mäkkých tkanív	500 mg alebo 1 g
Akútna bakteriálna meningitída	2 g
Liečba pacientov s neutropéniou s horúčkou	1 g

Meropeném sa zvyčajne podáva intravenóznou infúziou trvajúcou približne 15 až 30 minút (pozri časti 6.2, 6.3 a 6.6).

Prípadne sa dávky do 1 g môžu podávať intravenóznou bolusovou injekciou trvajúcou približne 5 minút. K dispozícii sú obmedzené údaje o bezpečnosti lieku podporujúce podanie dávky 2 g intravenóznou bolusovou injekciou u dospelých.

#### Porucha funkcie obličiek

Dávka u dospelých a dospievajúcich sa má upraviť, keď je klírens kreatinínu nižší ako 51 ml/min, ako je uvedené nižšie. K dispozícii sú obmedzené údaje podporujúce podávanie týchto upravených dávok pre jednotkovú dávku 2 g.

<b>Klírens kreatinínu (ml/min)</b>	<b>Dávka (na základe „jednotkovej“ dávky 500 mg alebo 1 g, alebo 2 g, pozri tabuľku vyššie)</b>	<b>Interval</b>
26-50	jedna jednotková dávka	každých 12 hodín
10-25	polovica alebo jedna jednotková dávka	každých 12 hodín
< 10	polovica alebo jedna jednotková dávka	každých 24 hodín

Meropeném je odstraňovaný hemodialýzou a hemofiltráciou. Požadovaná dávka sa má podať po ukončení cyklu hemodialýzy.

Pre pacientov podstupujúcich peritoneálnu dialýzu nie je k dispozícii žiadne odporúčané dávkovanie.

#### Porucha funkcie pečene

U pacientov s poruchou funkcie pečene nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časť 4.4).

#### Dávky u starších pacientov

U starších pacientov s normálnou funkciou obličiek alebo s klírensom kreatinínu vyšším ako 50 ml/min nie je potrebná žiadna úprava dávky.

#### Pediatrická populácia

#### *Deti mladšie ako 3 mesiace*

Účinnosť a bezpečnosť u detí mladších ako 3 mesiace nebola stanovená a nebol zistený optimálny dávkový režim. Obmedzené farmakokinetické údaje však naznačujú, že vhodnou dávkou môže byť 20 mg/kg každých 8 hodín (pozri časť 5.2).

#### *Deti od 3 mesiacov do 11 rokov a s telesnou hmotnosťou do 50 kg*

Odporúčané dávkovacie režimy sú uvedené v tabuľke nižšie:

<b>Infekcia</b>	<b>Dávka podávaná každých 8 hodín</b>
Závažná pneumónia, vrátane nozokomiálnej pneumónie a pneumónie spojenej s mechanickou ventiláciou pľúc	10 alebo 20 mg/kg
Bronchopulmonálne infekcie pri cystickej fibróze	40 mg/kg
Komplikované infekcie močových ciest	10 alebo 20 mg/kg
Komplikované intraabdominálne infekcie	10 alebo 20 mg/kg
Komplikované infekcie kože a mäkkých tkanív	10 alebo 20 mg/kg
Akútna bakteriálna meningitída	40 mg/kg
Liečba pacientov s neutropéniou s horúčkou	20 mg/kg

#### *Deti s telesnou hmotnosťou nad 50 kg*

Má sa použiť rovnaká dávka ako u dospelých. Nie sú žiadne skúsenosti u detí s poruchou funkcie obličiek.

#### Spôsob podávania

Merocarb sa zvyčajne podáva intravenóznou infúziou trvajúcou približne 15 až 30 minút (pozri časti 6.2, 6.3 a 6.6). Prípadne sa dávky Merocarbu do 20 mg/kg môžu podávať intravenóznou bolusovou injekciou trvajúcou približne 5 minút. K dispozícii sú obmedzené údaje o bezpečnosti podávania dávky 40 mg/kg u detí intravenóznou bolusovou injekciou. Pokyny na rekonštitúciu lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

### **4.3 Kontraindikácie**

Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Precitlivosť na ktorékoľvek iné karbapenémové antibiotikum.

Závažná precitlivosť (napr. anafylaktická reakcia, závažná kožná reakcia) na iné typy betalaktámových antibiotík (napr. penicilíny alebo cefalosporíny).

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

Pri voľbe meropenému na liečbu jednotlivých pacientov je potrebné vziať do úvahy vhodnosť použitia karbapenémového antibiotika na základe faktorov, ako sú závažnosť infekcie, miera rezistencie na iné vhodné antibiotiká a riziko voľby vzhľadom na baktérie rezistentné na karbapenémy.

#### Rezistencia *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* a *Acinetobacter spp.*

Rezistencia *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter spp.* na penémy sa v Európskej únii líši. Odporúča sa, aby predpisujúci lekári zväžili lokálnu prevalenciu rezistencie týchto baktérií na penémy.

#### Reakcie z precitlivenosti

Ako pri všetkých betalaktámových antibiotikách, boli hlásené závažné a zriedkavo aj fatálne reakcie z precitlivenosti (pozri časti 4.3 a 4.8).

Pacienti, ktorí majú v anamnéze precitlivosť na karbapenémy, penicilíny alebo iné betalaktámové antibiotiká, môžu byť precitlivení aj na meropeném. Pred začatím liečby meropenémom je potrebné starostlivo zistiť predchádzajúce reakcie z precitlivosti na betalaktámové antibiotiká. Ak sa objaví závažná alergická reakcia, je nutné ukončiť podávanie lieku a prijať vhodné opatrenia. U pacientov dostávajúcich meropeném boli hlásené závažné kožné nežiaduce reakcie (severe cutaneous adverse reactions, SCAR), ako je Stevensov-Johnsonov syndróm (SJS), toxická epidermálna nekrolýza (TEN), lieková vyrážka s eozinofíliou a systémovými príznakmi (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS), multiformný erytém (EM) a akútna generalizovaná exantémová pustulóza (AGEP) (pozri časť 4.8). Ak sa objavia prejavy a príznaky, ktoré svedčia o týchto reakciách, meropeném sa má okamžite vysadiť a má sa zvážiť iná možná liečba.

#### Kolitída v dôsledku antibiotickej liečby

Kolitída v dôsledku antibiotickej liečby a pseudomembranózna kolitída sa vyskytli v súvislosti s takmer všetkými antibakteriálnymi liekmi, vrátane meropenému, a môžu byť mierne až život ohrozujúce. Preto je dôležité zvážiť túto diagnózu u pacientov s výskytom hnačky počas alebo následne po podaní meropenému (pozri časť 4.8). Je potrebné zvážiť ukončenie liečby meropenémom a podanie špecifickej liečby infekcie vyvolanej *Clostridium difficile*. Nemajú sa podávať lieky inhibujúce peristaltiku.

#### Záchvaty

Počas liečby karbapenémami, vrátane meropenému, sa zriedkavo vyskytli záchvaty (pozri časť 4.8).

#### Monitorovanie funkcie pečene

Vzhľadom na riziko hepatálnej toxicity (hepatálna dysfunkcia s cholestázou a cytolýzou) (pozri časť 4.8) sa má počas liečby meropenémom starostlivo monitorovať funkcia pečene. Použitie u pacientov s poruchou funkcie pečene: u pacientov s už existujúcimi ochoreniami pečene sa má počas liečby meropenémom monitorovať funkcia pečene. Nie je nevyhnutná úprava dávky (pozri časť 4.2).

#### Sérokonverzia priameho antiglobulínového testu (Coombsov test)

Počas liečby meropenémom sa môže vyskytnúť pozitívny priamy alebo nepriamy Coombsov test.

#### Súbežné použitie s kyselinou valproovou/valproátom sodným/valpromidom

Súbežné použitie meropenému a kyseliny valproovej/valproátu sodného/valpromidu sa neodporúča (pozri časť 4.5).

#### Merocarb obsahuje sodík

Tento liek obsahuje 45 mg sodíka v injekčnej liekovke, čo zodpovedá 2,25 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu. Maximálna odporúčaná denná dávka tohto lieku zodpovedá 27 % (540 mg) WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu sodíka.

Merocarb obsahuje vysokú dávku sodíka. Má sa vziať do úvahy u pacientov na diéte s kontrolovaným obsahom sodíka.

### **4.5 Liekové a iné interakcie**

Okrem štúdie s probenecidom sa neuskutočnili žiadne špecifické interakčné štúdie.

Probenecid sa rovnako ako meropeném vylučuje procesom aktívnej tubulárnej sekrécie, a tým inhibuje renálnu exkréciu meropenému, predlžuje eliminačný polčas a zvyšuje plazmatické koncentrácie meropenému. Ak sa probenecid podáva súbežne s meropenémom, je potrebná opatrnosť. Potenciálny vplyv meropenému na väzbu iných liekov na bielkoviny alebo metabolizmus sa neskúmalo. Väzba na bielkoviny je však taká nízka, že sa neočakávajú žiadne interakcie s inými liečivami na základe tohto mechanizmu.

Pri súbežnom používaní kyseliny valproovej a karbapenémových antibiotík sa vyskytlo zníženie koncentrácií kyseliny valproovej v krvi o 60–100 % počas približne dvoch dní. Vzhľadom na rýchly

nástup a veľký rozsah zníženia sa súběžné podávanie kyseliny valproovej/valproátu sodného/valpromidu a karbepenému považuje za nevhodné, a preto sa neodporúča (pozri časť 4.4).

#### Perorálne antikoagulancia

Súběžné podávanie antibiotík s warfarínom môže zvýšiť jeho antikoagulačný účinok. Bolo hlásených veľa prípadov zvýšenia antikoagulačného účinku perorálne podávaných antikoagulancií, vrátane warfarínu, u pacientov, ktorí boli súběžne liečení antibiotikami. Riziko sa môže líšiť v závislosti od typu infekcie, veku a všeobecného stavu pacienta, takže je ťažké posúdiť vplyv antibiotika na INR (medzinárodný normalizovaný pomer). Odporúča sa časté sledovanie INR počas súběžného podávania antibiotík a perorálneho antikoagulancia a krátko po ňom.

#### Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

### **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

#### Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne alebo je iba obmedzené množstvo údajov o použití meropenému u tehotných žien. Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame škodlivé účinky z hľadiska reprodukčnej toxicity (pozri časť 5.3).

Ako preventívne opatrenie sa odporúča vyhybať sa použitiu meropenému počas gravidity.

#### Dojčenie

Hlásilo sa, že do materského mlieka sa vylučuje malé množstvo meropenému. Meropeném sa nemá podávať dojčiacim ženám, pokiaľ potenciálny prínos pre ženu nepreváži nad potenciálnym rizikom pre dieťa.

#### Fertilita

K dispozícii nie sú žiadne údaje o vplyve meropenému na fertilitu u človeka. U zvierat neboli pozorované žiadne nepriaznivé účinky na fertilitu (pozri časť 5.3).

### **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pri vedení vozidiel alebo obsluhu strojov je však nutné vziať do úvahy, že v súvislosti s meropenémom boli hlásené bolesti hlavy, parestézia a záchvaty.

### **4.8 Nežiaduce účinky**

#### Súhrn bezpečnostného profilu

Z hodnotení 4 872 pacientov a 5 026 expozícií liečbe meropenémom boli najčastejšie hlásené nasledujúce nežiaduce reakcie súvisiace s meropenémom: hnačka (2,3 %), vyrážka (1,4 %), nauzea/vracanie (1,4 %) a zápal v mieste podania (1,1 %). Najčastejšími hlásenými laboratórne zistenými nežiaducimi udalosťami súvisiacimi s meropenémom boli trombocytóza (1,6 %) a zvýšenie pečeneých enzýmov (1,5–4,3 %).

#### Tabuľkový prehľad rizika nežiaducich reakcií

V tabuľke nižšie sú uvedené všetky nežiaduce reakcie zoradené podľa triedy orgánových systémov a frekvencie: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), menej časté ( $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$ ), zriedkavé ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1\,000$ ), veľmi zriedkavé ( $< 1/10\,000$ ) a neznáme (nedá sa odhadnúť z dostupných údajov). V každej skupine frekvencie sú nežiaduce účinky zoradené podľa klesajúcej závažnosti.

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiadúci účinok
----------------------------	------------	------------------

Infekcie a nákazy	Menej časté	perorálna a vaginálna kandidóza
Poruchy krvi a lymfatického systému	Časté	trombocytémia
	Menej časté	agranulocytóza, hemolytická anémia, trombocytopénia, neutropénia, leukopénia, eozinofília
Poruchy imunitného systému	Menej časté	anafylaxia (pozri časti 4.3 a 4.4), angioedém
Psychické poruchy	Zriedkavé	delirium
Poruchy nervového systému	Časté	bolesť hlavy
	Menej časté	parestézia
	Zriedkavé	záchvaty (pozri časť 4.4)
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Časté	hnačka, bolesť brucha, vracanie, nauzea
	Menej časté	kolitída súvisiaca s antibiotikami (pozri časť 4.4)
Poruchy pečene a žlčových ciest	Časté	zvýšenie transamináz, zvýšenie alkalického fosfatázy v krvi, zvýšenie laktátdehydrogenázy v krvi
	Menej časté	zvýšenie bilirubínu v krvi
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté	vyrážka, svrbenie
	Menej časté	toxická epidermálna nekrolýza, Stevensov-Johnsonov syndróm, multiformný erytém (pozri časť 4.4), žihľavka
	Neznáme	lieková vyrážka s eozinofiliou a systémovými príznakmi, akútna generalizovaná exantémová pustulóza (pozri časť 4.4)
Poruchy obličiek a močových ciest	Menej časté	zvýšenie kreatinínu v krvi, zvýšenie močoviny v krvi
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Časté	zápal, bolesť
	Menej časté	tromboflebitída, bolesť v mieste podania injekcie

#### Pediatrická populácia

Meropeném je liek indikovaný deťom starším ako 3 mesiace. Na základe obmedzených dostupných údajov neexistuje žiadny dôkaz o zvýšenom riziku akejkoľvek nežiaducej reakcie u detí. Všetky hlásené prípady sa zhodovali s udalosťami pozorovanými v dospeljej populácii.

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#).

#### **4.9 Predávkovanie**

Relatívne predávkovanie je možné u pacientov s poruchou funkcie obličiek, ak nie je dávka upravená tak, ako je uvedené v časti 4.2. Obmedzené skúsenosti po uvedení lieku na trh naznačujú, že ak sa objavia nežiaduce reakcie po predávkovaní, zodpovedajú profilu nežiaducich reakcií opísaných v časti 4.8, majú spravidla mierny priebeh a vymiznú po ukončení liečby alebo znížení dávky. Treba zvážiť symptomatickú liečbu.

U osôb s normálnou funkciou obličiek dochádza k rýchlemu vylučovaniu obličkami.

Meropeném a jeho metabolit sa dajú odstrániť hemodialýzou.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antibiotiká na systémové použitie, karbapenémy, ATC kód: J01DH02

#### Mechanizmus účinku

Meropeném dosahuje svoj baktericídny účinok inhibíciou syntézy bunkovej steny gram-pozitívnych a gram-negatívnych baktérií väzbou na bielkoviny viažuce penicilín (BVP).

#### Farmakokinetický/farmakodynamický (FK/FD) vzťah

Podobne ako pri iných betalaktamových antibiotikách sa ukázalo, že čas, keď plazmatické koncentrácie meropenému presahujú minimálne inhibičné koncentrácie (MIC) ( $t > MIC$ ), najlepšie koreluje s účinnosťou. V predklinických modeloch prejavil meropeném účinok, keď plazmatické koncentrácie presiahli MIC infekčného organizmu po dobu asi 40 % dávkovacieho intervalu. Táto cieľová hodnota nebola klinicky potvrdená.

#### Mechanizmus rezistencie

Bakteriálna rezistencia na meropeném môže vzniknúť dôsledkom: 1. zníženej priepustnosti vonkajšej membrány gram-negatívnych baktérií (pre poruchu tvorby porínov); 2. zníženej afinity k cieľovým miestam BVP; 3. zvýšenej expresie zložiek efluxnej pumpy a 4. tvorby betalaktamáz, ktoré môžu hydrolyzovať karbapenémy.

V Európskej únii boli hlásené lokálne ohniská infekcií v dôsledku baktérií rezistentných na karbapenémy.

Neexistuje skrížená rezistencia cieľových mikroorganizmov medzi meropenémom a skupinami liečiv ako chinolóny, aminoglykozidy, makrolidy a tetracyklíny. Ak však rezistencia vznikla na podklade nepriepustnosti a/alebo efluxnej pumpy (púmp), môžu baktérie vykazovať rezistenciu na viac ako na jednu skupinu antibiotík.

#### Hraničné hodnoty

Klinické hraničné hodnoty (breakpoints) MIC definované Európskym výborom pre testovanie antimikrobiálnej citlivosti (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST) sú uvedené nižšie.

Klinické hraničné hodnoty MIC podľa EUCAST pre meropeném (2013-02-11, v 3.1)

Organizmus	Citlivý (S) (mg/l)	Rezistentný (R) (mg/l)
<i>Enterobacteriaceae</i>	$\leq 2$	$> 8$
<i>Pseudomonas</i> spp.	$\leq 2$	$> 8$
<i>Acinetobacter</i> spp.	$\leq 2$	$> 8$
<i>Streptococcus</i> skupiny A, B, C a G	poznámka 6	poznámka 6
<i>Streptococcus pneumoniae</i> <sup>1</sup>	$\leq 2$	$> 2$
<i>Streptokoky</i> skupiny <i>Viridans</i>	$\leq 2$	$> 2$
<i>Enterococcus</i> spp.	--	--
<i>Staphylococcus</i> spp.	poznámka 3	poznámka 3
<i>Haemophilus influenzae</i> <sup>1,2</sup> a <i>Moraxella catarrhalis</i> <sup>2</sup>	$\leq 2$	$> 2$
<i>Neisseria meningitidis</i> <sup>2,4</sup>	$\leq 0.25$	$> 0.25$

Gram-pozitívne anaeróby okrem <i>Clostridioides difficile</i>	≤ 2	> 8
Gram-negatívne anaeróby	≤ 2	> 8
<i>Listeria monocytogenes</i>	≤ 0.25	> 0.25
Hraničné body nesúvisiace s druhmi <sup>5</sup>	≤ 2	> 8

<sup>1</sup>Hraničné hodnoty meropenému pre *Streptococcus pneumoniae* a *Haemophilus influenzae* pri meningitíde sú 0,25 mg/l (citlivé) a 1 mg/l (rezistentné).

<sup>2</sup>Izoláty s hodnotami MIC nad citlivým bodom zlomu sú veľmi zriedkavé alebo ešte neboli hlásené. Identifikačné testy a testy antimikrobiálnej citlivosti každého takéhoto izolátu sa musia zopakovať, a ak sa výsledok potvrdí, izolát sa musí poslať do referenčného laboratória. Pokiaľ neexistujú dôkazy o klinickej odpovedi pre potvrdené izoláty s hodnotami MIC vyššími ako hraničný bod súčasnej rezistencie, majú byť hlásené rezistentné.

<sup>3</sup>Citlivosť stafylokokov na karbapenémy sa odvodzuje z citlivosti na cefoxitín.

<sup>4</sup>Hraničné body sa týkajú len meningitídy.

<sup>5</sup>Hraničné hodnoty, ktoré nesúvisia s druhmi, boli stanovené pomocou údajov PK/PD a sú nezávislé od distribúcie MIC konkrétnych druhov. Sú určené len na použitie pre organizmy, ktoré nemajú špecifické body zlomu. Hraničné hodnoty nesúvisiace s druhmi sú založené na nasledujúcich dávkach: Hraničné hodnoty EUCAST sa vzťahujú na meropeném 1 g x 3 denne podávaný intravenózne počas 30 minút ako najnižšia dávka. 2 g x 3 denne sa brali do úvahy pri závažných infekciách a pri stanovovaní bodu zlomu I/R.

<sup>6</sup>Citlivosť na betalaktámy streptokokových skupín A, B, C a G sa odvodzuje od citlivosti na penicilín. -- = Testovanie citlivosti sa neodporúča, pretože druh je zlým cieľom liečby liečivom. Izoláty sa môžu uvádzať ako R bez predchádzajúceho testovania.

Prevalencia získanej rezistencie sa môže pre vybrané druhy líšiť geograficky a časom a sú žiaduce lokálne informácie o rezistencii, najmä pri liečbe závažných infekcií. Ak je to potrebné, má sa vyžiadať konzultácia s odborníkom, ak je lokálna prevalencia rezistencie taká, že účinnosť liečiva je aspoň pri niektorých typoch infekcií otázna.

Nasledujúca tabuľka uvedených patogénov je odvodená z klinických skúseností a terapeutických odporúčaní.

<p><u>Bežne citlivé druhy</u></p> <p><u>Gram-pozitívne aeróby</u>  <i>Enterococcus faecalis</i><sup>s</sup>  <i>Staphylococcus aureus</i> (citlivý na meticilín)<sup>é</sup>  <i>Staphylococcus</i> species (citlivý na meticilín) vrátane <i>Staphylococcus epidermidis</i>  <i>Streptococcus agalactiae</i> (skupina B)  <i>Streptococcus milleri</i> skupina (<i>S. anginosus</i>, <i>S. constellatus</i>, and <i>S. intermedius</i>)  <i>Streptococcus pneumoniae</i>  <i>Streptococcus pyogenes</i> (skupina A)</p> <p><u>Gram-negatívne aeróby</u>  <i>Citrobacter freundii</i>  <i>Citrobacter koseri</i>  <i>Enterobacter aerogenes</i>  <i>Enterobacter cloacae</i>  <i>Escherichia coli</i>  <i>Haemophilus influenzae</i>  <i>Klebsiella oxytoca</i>  <i>Klebsiella pneumoniae</i>  <i>Morganella morganii</i>  <i>Neisseria meningitidis</i>  <i>Proteus mirabilis</i></p>
--



*Proteus vulgaris*

*Serratia marcescens*

Gram-pozitívne anaeróby

*Clostridioides perfringens*

*Peptoniphilus asaccharolyticus*

*Peptostreptococcus* species (vrátane *P. micros*, *P. anaerobius*, *P. magnus*)

Gram-negatívne anaeróby

*Bacteroides caccae*

*Bacteroides fragilis* skupina

*Prevotella bivia*

*Prevotella disiens*

Druhy, pre ktoré môže byť problémom získaná rezistencia

Gram-pozitívne aeróby

*Enterococcus faecium*<sup>§†</sup>

Gram-negatívne aeróby

*Acinetobacter* species

*Burkholderia cepacia*

*Pseudomonas aeruginosa*

Ve svojej podstate odolné organizmy

Gram-negatívne aeróby

*Stenotrophomonas maltophilia*

*Legionella* species

Ostatné mikroorganizmy

*Chlamydomydia pneumoniae*

*Chlamydomydia psittaci*

*Coxiella burnetii*

*Mycoplasma pneumoniae*

§) Druhy, ktoré vykazujú prirodzenú strednú citlivosť

£) Všetky stafylokoky rezistentné na meticilín sú rezistentné na meropeném

†) Miera rezistencie  $\geq 50\%$  v jednej alebo viacerých krajinách EÚ

Sopľavka a melioidóza: použitie meropenému u ľudí je založené na *in vitro* údajoch o citlivosti na *B. mallei* a *B. pseudomallei* a na obmedzených údajoch u ľudí. Ošetrojúci lekári sa majú obrátiť na národné a/alebo medzinárodné konsenzuálne dokumenty týkajúce sa liečby sopľavky a melioidózy.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorbcia

Priemerný plazmatický polčas u zdravých osôb je približne 1 hodina, priemerný distribučný objem je približne 0,25 l/kg (11–27 l) a priemerný klírens je 287 ml/min pri dávke 250 mg a klesá na 205 ml/min pri 2 000 mg. Po podaní dávok 500, 1 000 a 2 000 mg vo forme infúzie v priebehu 30 minút sú priemerné hodnoty  $c_{max}$  približne 23, 49 a 115  $\mu\text{g/ml}$ , v uvedenom poradí, čo zodpovedá hodnotám AUC 39,3; 62,3 a 153  $\mu\text{g.h/ml}$ . Hodnoty  $c_{max}$  po infúzii v priebehu 5 minút sú 52 a 112  $\mu\text{g/ml}$  po dávkach 500 a 1 000 mg, v uvedenom poradí. Pri podávaní opakovaných dávok v 8-hodinových intervaloch sa u osôb s normálnou funkciou obličiek nevyskytuje akumulácia meropenému.

V štúdií s 12 pacientmi, ktorým sa podával meropeném 1 000 mg v 8-hodinových intervaloch po chirurgickom zásahu z dôvodu intraabdominálnych infekcií, boli hodnoty  $c_{max}$  a polčas porovnateľné ako u zdravých osôb, zaznamenal sa však vyšší distribučný objem 27 l.

#### Distribúcia

Priemerná väzba meropenému na plazmatické bielkoviny bola približne 2 % a nezávisela od plazmatickej koncentrácie. Po rýchlom podaní (5 minút alebo menej) je farmakokinetika biexponenciálna, čo je oveľa menej zreteľné po 30-minútovej infúzii. Meropeném dobre prechádza do jednotlivých telesných tekutín a tkanív: vrátane pľúc, bronchiálnych sekrétov, žlče, cerebrospinálnej tekutiny, gynekologických tkanív, kože, fascie, svalov a peritoneálnych exudátov.

#### Biotransformácia

Meropeném sa metabolizuje hydrolýzou betalaktámového kruhu za vzniku mikrobiologicky neaktívneho metabolitu. V podmienkach *in vitro* meropeném vykazuje zníženú citlivosť voči hydrolýze ľudskou dehydropeptidázou-I (DHP-I) v porovnaní s imipenémom a podanie inhibítora DHP-I nie je nutné.

#### Eliminácia

Meropeném sa primárne vylučuje nezmenený obličkami; približne 70 % (50–75 %) dávky sa v nezmenenej forme vylúči v priebehu 12 hodín. Ďalších 28 % sa vylúči v podobe mikrobiologicky neaktívneho metabolitu. Vylučovanie stolicou predstavuje približne iba 2 % dávky. Nameraný renálny klírens a vplyv probenecidu poukazujú na to, že meropeném sa vylučuje glomerulárnou filtráciou aj tubulárnou sekréciou.

#### Porucha funkcie obličiek

Porucha funkcie obličiek spôsobuje zvýšenú plazmatickú AUC a dlhší eliminačný polčas meropenému. AUC meropenému sa zvýšila 2,4-násobne u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (CrCl 33–74 ml/min), 5-násobne u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (CrCl 4–23 ml/min) a 10-násobne u pacientov podstupujúcich hemodialýzu (CrCl 80 ml/min). AUC mikrobiologicky neaktívnych metabolitov s otvoreným kruhom bola tiež výrazne zvýšená u pacientov s poruchou funkcie obličiek. Úprava dávky sa odporúča u pacientov so stredne závažnou až závažnou poruchou funkcie obličiek (pozri časť 4.2). Meropeném je odstrániteľný hemodialýzou s klírensom počas hemodialýzy približne 4-krát vyšším ako u pacientov s anúriou.

#### Porucha funkcie pečene

Štúdiá u pacientov s alkoholovou cirhózou nepoukazujú na žiadny vplyv ochorenia pečene na farmakokinetiku meropenému po opakovaných dávkach.

#### Dospelí pacienti

Farmakokinetické štúdie uskutočnené u pacientov nepreukázali významné rozdiely vo farmakokinetike v porovnaní so zdravými osobami s rovnakou funkciou obličiek. Populačný model odvodený z údajov od 79 pacientov s intraabdominálnou infekciou alebo pneumóniou poukázal na závislosť centrálného objemu od hmotnosti a klírnsu od klírnsu kreatinínu a veku.

#### Pediatrická populácia

Farmakokinetika u novorodencov a detí s infekciou mala pri dávkach 10, 20 a 40 mg/kg hodnoty  $c_{max}$  približujúce sa hodnotám u dospelých po podaní dávok 500, 1 000 a 2 000 mg, v uvedenom poradí. Porovnanie preukázalo zhodnú farmakokinetiku medzi dávkami a eliminačnými polčasmi podobne ako u dospelých, s výnimkou najmladších osôb (< 6 mesiacov  $t_{1/2}$  1,6 h). Priemerné hodnoty klírnsu meropenému boli 5,8 ml/min/kg (6–12 rokov), 6,2 ml/min/kg (2–5 rokov), 5,3 ml/min/kg (6–23 mesiacov) a 4,3 ml/min/kg (2–5 mesiacov). Približne 60 % dávky sa vylučuje močom v priebehu 12 hodín ako meropeném a ďalších 12 % ako metabolit. Koncentrácie meropenému v cerebrospinálnej tekutine u detí s meningitídou dosahujú približne 20 % súbežných plazmatických koncentrácií, hoci interindividuálna variabilita je významná. Farmakokinetika meropenému u novorodencov, u ktorých sa vyžaduje antiinfekčná liečba, sa prejavila vyšším klírensom u novorodencov s vyšším

chronologickým alebo gestačným vekom a s celkovým priemerným polčasom 2,9 hodín. Simulácia Monte Carlo na základe populačného FK modelu ukázala, že pri dávkovaní 20 mg/kg v 8-hodinových intervaloch sa dosiahol 60 %  $t > \text{MIC}$  pre *P. aeruginosa* u 95 % predčasne narodených a u 91 % riadne donosených novorodencov.

#### Starší pacienti

Farmakokinetické štúdie u zdravých starších osôb (65–80 rokov) poukázali na zníženie plazmatického klírensu, čo zodpovedalo zníženiu klírensu kreatinínu v súvislosti s vekom a menšiemu poklesu nerenálneho klírensu. U starších pacientov sa nevyžaduje žiadna úprava dávky s výnimkou stredne závažnej až závažnej poruchy funkcie obličiek (pozri časť 4.2).

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Štúdie na zvieratách preukázali, že meropeném je obličkami dobre tolerovaný. Histologický dôkaz poškodenia obličkových tubulov bol pozorovaný na myšiach a psoch len pri dávkach 2 000 mg/kg a viac po jednorazovom podaní a na opiciach pri 500 mg/kg počas 7-dňovej štúdie.

Meropeném je všeobecne dobre tolerovaný centrálnym nervovým systémom. Účinky sa pozorovali v štúdiách akútnej toxicity na hlodavcoch pri dávkach presahujúcich 1 g/kg.

LD<sub>50</sub> i.v. podaného meropenému u hlodavcov je vyššia ako 2 g/kg.

V štúdiách s opakovanou dávkou trvajúcich do 6 mesiacov sa pozorovali len malé účinky vrátane zníženia parametrov červených krviniek u psov.

V štúdiách na potkanoch v dávkach do 750 mg/kg a na opiciach do 360 mg/kg sa v konvenčnom súbore testov nepreukázal mutagénny potenciál ani reprodukčná toxicita vrátane teratogénneho potenciálu.

Nedokázala sa zvýšená citlivosť na meropeném u mláďat v porovnaní s dospelými zvieratami. Intravenózna forma bola v štúdiách na zvieratách dobre tolerovaná.

Jediný metabolit meropenému mal podobný profil toxicity v štúdiách na zvieratách.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

uhličitan sodný

### **6.2 Inkompatibility**

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

4 roky.

Po rekonštitúcii:

#### **Intravenózne podanie bolusovej injekcie**

Chemická a fyzikálna stabilita roztoku vo vode na injekcie bola preukázaná počas 3 hodín pri teplote 25 °C a 12 hodín pri 2 – 8 °C.

Z mikrobiologického hľadiska sa musí liek spotrebovať ihneď, pokiaľ spôsob otvorenia/rekonštituovania/riedenia nevytvorí riziko mikrobiálnej kontaminácie.

### **Intravenózne podávanie infúzie**

Chemická a fyzikálna stabilita v 9 mg/ml (0,9 %) injekčnom roztoku chloridu sodného bola preukázaná počas 3 hodín pri teplote 25 °C a 24 hodín pri 2 – 8 °C.  
Z mikrobiologického hľadiska sa musí liek spotrebovať ihneď, pokiaľ spôsob otvorenia/rekonštituovania/riedenia vopred nevylučuje riziko vzniku mikrobiálnej kontaminácie.

Rekonštituovaný roztok v 5 % roztoku glukózy sa má použiť okamžite.

Rekonštituovaný roztok neuchovávajte v mrazničke.

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.  
Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii lieku, pozri časť 6.3.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

20 ml sklenená injekčná liekovka s (brómbutylovou gumovou) zátkou s hliníkovým tesnením s fialovým vyklápacím viečkom.

Liek sa dodáva v baleniach po 10 injekčných liekoviek.

### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

#### Injekčný roztok

Meropeném, ktorý sa má použiť na bolusovú intravenóznú injekciu, sa má rekonštituovať sterilnou vodou na injekcie na výslednú koncentráciu 50 mg/ml.

#### Infúzny roztok

Na intravenóznú infúziu sa injekčná liekovka môže priamo rekonštituovať 9 mg/ml (0,9%) roztokom chloridu sodného alebo 50 mg/ml (5%) infúznym roztokom glukózy na výslednú koncentráciu 1 až 20 mg/ml.

Každá injekčná liekovka je len na jednorazové použitie.

Pri príprave a podávaní roztoku sa majú používať štandardné aseptické techniky.

Roztok sa má pred použitím pretrepať a vizuálne skontrolovať. Smú sa použiť len číre roztoky bez viditeľných častíc. Nepoužívajte tento liek, ak spozorujete viditeľné znaky poškodenia.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

Antibiotice S.A.  
Str. Valea Lupului nr. 1  
Iași, 707410  
Rumunsko

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

15/0265/23-S

**9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie:

**10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

11/2023