

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Meropenem Bausch Health 500 mg
Meropenem Bausch Health 1 000 mg
prášok na injekčný/infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Meropenem Bausch Health 500 mg

Každá injekčná liekovka obsahuje 500 mg bezvodého meropenému (ako trihydrát meropenému).

Meropenem Bausch Health 1 000 mg

Každá injekčná liekovka obsahuje 1 000 mg bezvodého meropenému (ako trihydrát meropenému).

Pomocné látky so známym účinkom:

Meropenem Bausch Health 500 mg

Tento liek obsahuje 45 mg sodíka (hlavnej zložky kuchynskej soli) v každej injekčnej liekovke. To zodpovedá 2,25% odporúčaného maximálneho denného príjmu sodíka v potrave pre dospelých.

Meropenem Bausch Health 1 000 mg

Tento liek obsahuje 90 mg sodíka (hlavnej zložky kuchynskej soli) v každej injekčnej liekovke. To zodpovedá 4,5% odporúčaného maximálneho denného príjmu sodíka v potrave pre dospelých.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na injekčný/infúzny roztok.
Biely až svetložltý prášok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Meropenem Bausch Health je indikovaný na liečbu nasledujúcich infekcií u dospelých a detí starších ako 3 mesiace (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.

Meropenem Bausch Health 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.

Vždy je potrebné vziať do úvahy oficiálne odporúčania o náležitom používaní antibiotík.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Tabuľky uvedené nižšie poskytujú všeobecné odporúčania pre dávkovanie.

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

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

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

Dospelí a dospievajúci

Infekcia	Dávka podávaná každých 8 hodín
Závažná pneumónia, vrátane nozokomiálnej pneumónie a pneumónie spojenej s mechanickou ventiláciou pľúc	500 mg alebo 1 000 mg
Bronchopulmonálne infekcie pri cystickej fibróze	2 g
Komplikované infekcie močových ciest	500 mg alebo 1 000 mg
Komplikované intraabdominálne infekcie	500 mg alebo 1 000 mg
Pôrodné a popôrodné infekcie	500 mg alebo 1 000 mg
Komplikované infekcie kože a mäkkých tkanív	500 mg alebo 1 000 mg
Akútna bakteriálna meningitída	2 g
Liečba pacientov s neutropéniou s horúčkou	1 g

Meropeném sa zvyčajne podáva formou intravenózneho infúzie trvajúcej približne 15 až 30 minút (pozri časť 6.2, 6.3 a 6.6).

Prípadne sa dávky do 1 g môžu podávať formou intravenózneho bolusovej injekcie trvajúcej približne 5 minút. Existujú iba obmedzené údaje o bezpečnosti lieku podporujúce podanie 2 g formou intravenózneho bolusovej injekcie 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. Dostupné sú limitované údaje podporujúce podávanie týchto upravených dávok pre jednotkovú dávku 2 g.

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

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

Pre peritoneálne dialyzovaných pacientov nie je k dispozícii žiadne odporúčané dávkovanie.

Porucha funkcie pečene

U pacientov s poruchou funkcie pečene nie je potrebná žiadna úprava dávkovania (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 hmotnosťou do 50 kg

Odporúčané dávky sú uvedené v tabuľke nižšie:

Infekcia	Dávka podávaná každých 8 hodín
Závažná pneumónia, vrátane nozokomiálnej a pneumónie spojenej s mechanickou ventiláciou pľúc	10 alebo 20 mg/kg
Bronchopulmonálne infekcie u cystickej fibrózy	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 hmotnosťou nad 50 kg

Má sa použiť rovnaká dávka ako u dospelých.

Nie sú žiadne skúsenosti u detí s poruchou funkcie obličiek.

Spôsob podávania

Meropeném sa zvyčajne podáva formou intravenózneho infúzie trvajúcou približne 15 až 30 minút (pozri časti 6.2, 6.3 a 6.6). Prípadne sa dávky meropenému do 20 mg/kg môžu podávať formou intravenózneho bolusovej injekcie trvajúcej približne 5 minút. Existujú iba obmedzené údaje o bezpečnosti podávania dávky 40 mg/kg u detí formou intravenózneho bolusovej injekcie.

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, závažné kožné reakcie) na iné typy betalaktamových antibiotík (napr. penicilíny alebo cefalosporíny).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Pri výbere 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 selekcie baktérií rezistentných na karbapeném.

Rezistencia *Enterobacterales*, *Pseudomonas aeruginosa* a *Acinetobacter* spp.

Rezistencia *Enterobacterales*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp. na penémy sa v Európskej únii líši. Odporúča sa, aby lekári, ktorí predpisujú liek, zvažili rozšírenie lokálnej rezistencie u týchto baktérií na penémy.

Hypersenzitívne reakcie

Ako u všetkých betalaktamových antibiotík, aj u tohto lieku boli hlásené závažné a zriedkavo aj fatálne reakcie hypersenzitivity (pozri časti 4.3 a 4.8).

Pacienti, ktorí majú v anamnéze precitlivosť na karbapenémy, penicilíny alebo iné betalaktamové antibiotiká, môžu byť precitlivení aj v prípade meropenému. Pred začatím liečby meropenénom je potrebné starostlivo zistiť predchádzajúce reakcie hypersenzitivity na betalaktamové antibiotiká.

Ak sa objaví závažná alergická reakcia, je nutné ukončiť podávanie lieku a prijať vhodné opatrenia.

Boli zaznamenané závažné kožné nežiaduce reakcie (severe cutaneous adverse reactions, SCAR), ako je Stevensov-Johnsonov syndróm (SJS), toxická epidermálna nekrolýza (TEN), lieková reakcia s eozinofíliou a systémovými príznakmi (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS), multiformný erytém (EM) a akútna generalizovaná exantémová pustulóza (AGEP) hlásené u pacientov dostávajúcich meropeném (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 pseudomembránová kolitída sa vyskytla takmer v súvislosti so všetkými antibiotikami, vrátane meropenému, a môže byť mierna až život ohrozujúca. 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 meropenénom a podanie špecifickej liečby infekcie vyvolanej *Clostridioides difficile*. Nemajú sa podávať lieky inhibujúce peristaltiku.

Záchvaty

Počas liečby karbapenémami, vrátane meropenému, sa zriedkavo vyskytli záchvaty kŕčov (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 objaviť pozitivita priameho alebo nepriameho Coombsovoho testu.

Súbežné použitie s kyselinou valproovou/valproátom sodným/valpromidom

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

Meropenem Bausch Health obsahuje sodík

Meropenem Bausch Health 500 mg: Tento liek obsahuje 45 mg sodíka v dávke 500 mg, čo zodpovedá 2,25 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

Meropenem Bausch Health 1 000 mg: Tento liek obsahuje 90 mg sodíka v dávke 1000 mg, čo zodpovedá 4,5 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

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 neskúmal. Väzba na bielkoviny je však tak nízka, že sa neočakávajú žiadne interakcie s inými liečivami na podklade tohto mechanizmu.

Pri súbežnom používaní kyseliny valproovej a karbapenémových antibiotík sa vyskytlo zníženie hladín kyseliny valproovej v krvi o 60–100 % počas približne dvoch dní. Vzhľadom na rýchly nástup a veľký rozsah zníženia sa súbežné podávanie kyseliny valproovej/valproátu sodného/valpromidu a karbapenému považuje za nevhodné, a preto sa mu treba vyhnúť (pozri časť 4.4).

Perorálne antikoagulancia

Súbežné 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 súbežne 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 súbežného 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 gravidných žien. Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame škodlivé účinky z hľadiska reprodukčnej toxicity (pozri časť 5.3). Ako preventívne opatrenie sa má vyhnúť 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.

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 kŕče.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Z hodnotení 4 872 pacientov, ktorí boli vystavení celkom 5 026 expozíciám liečby meropenémom, boli najčastejšie hlásené nasledujúce nežiaduce účinky súvisiace s meropenémom: hnačka (2,3 %), vyrážka (1,4 %), nauzea/vracanie (1,4 %) a zápal v mieste podania (1,1 %). Najčastejšími laboratórne zistenými nežiaducimi účinkami súvisiacimi s meropenémom boli trombocytóza (1,6 %) a zvýšenie pečeňových enzýmov (1,5–4,3 %).

Tabuľkový prehľad rizika nežiaducich účinkov

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 výskytu sú nežiaduce účinky zoradené podľa klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 1

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduca udalosť
Infekcie a nákazy	Menej časté	perorálna a vaginálna kandidóza
Poruchy krvi a lymfatického systému	Časté	trombocytémia
	Menej časté	eozinofília, trombocytopénia, leukopénia, neutropénia, agranulocytóza, hemolytická anémia

Poruchy imunitného systému	Menej časté	angioedém, anafylaxia (pozri časti 4.3 a 4.4)
Psychické poruchy	Zriedkavé	delírium
Poruchy nervového systému	Časté	bolesť hlavy
	Menej časté	parastézia
	Zriedkavé	záchvaty kŕčov (pozri časť 4.4)
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Časté	hnačka, vracanie, nauzea, abdominálna bolesť
	Menej časté	s antibiotikami asociovaná kolitída (pozri časť 4.4)
Poruchy pečene a žlčových ciest	Časté	zvýšenie transamináz, zvýšenie alkalickej fosfatázy v krvi, zvýšenie laktátdehydrogenázy v krvi
	Menej časté	zvýšenie bilirubínu v krvi
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté	vyrážka, svrbenie
	Menej časté	žihľavka, toxická epidermálna nekrolýza, Stevensov-Johnsonov syndróm, multiformný erytém (pozri časť 4.4)
	Neznáme	lieková reakcia s eozinofiliou a systémovými prejavmi (syndróm DRESS), akútna generalizovaná exantémová pustulóza (pozri časť 4.4)
Poruchy obličiek a močových ciest	Menej časté	zvýšenie kreatinínu v krvi, zvýšenie urey v krvi
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Časté	zápal, bolesť
	Mene časté	tromboflebitída, bolesť v mieste podania

Pediatrická populácia

Meropenem Bausch Health je liek indikovaný deťom starším ako 3 mesiace. Na základe obmedzených dostupných údajov neexistuje žiadny dôkaz o zvýšenom riziku akéhokoľvek nežiaduceho účinku u detí. Všetky hlásené prípady sa zhodovali s príhodami pozorovanými u dospeljej populácie.

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 opísaným v časti 4.8, majú spravidla ľahký 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 dá odstrániť hemodialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanizmus účinku

Meropeném dosahuje svoju baktericídnu aktivitu inhibíciou syntézy bunkovej steny grampozitívnych a gramnegatívnych baktérií väzbou na proteíny viažuce penicilín (PVP).

Farmakokinetický/farmakodynamický (FK/FD) vzťah

Podobne ako u iných betalaktámových antibiotík sa ukázalo, že čas, kedy plazmatické koncentrácie meropenému presahujú MIC ($T > MIC$), najlepšie koreluje s účinnosťou. V predklinických modeloch prejavil meropeném aktivitu, 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 gramnegatívnych baktérií (kvôli porušenej tvorbe porínov);
- (2) zníženej afinite k cieľovým miestam PVP;
- (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 karbapeném.

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

Hraničné hodnoty

Hraničné hodnoty minimálnej inhibičnej koncentrácie (MIC) definované Európskym výborom pre testovanie antimikrobiálnej citlivosti (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST) sú uvedené nižšie.

Klinické hraničné hodnoty MIC pre meropeném podľa EUCAST(2023-01-01, v 13.0).

Mikroorganizmus	Citlivý (S)	Rezistentný (R)
-----------------	----------------	--------------------

	(mg/l)	(mg/l)
<i>Enterobacterales</i> (indikácie iné ako meningitída)	≤ 2	> 8
<i>Enterobacterales</i> (meningitída)	≤ 2	> 2
<i>Pseudomonas</i> spp. (indikácie iné ako meningitída)	≤ 2	> 8
<i>Pseudomonas</i> spp. (meningitída) - <i>P. aeruginosa</i>	≤ 2	> 2
<i>Acinetobacter</i> spp. (indikácie iné ako meningitída)	≤ 2	> 8
<i>Acinetobacter</i> spp. (meningitída)	≤ 2	> 2
<i>Streptococcus</i> skupiny A, B, C a G (indikácie iné ako meningitída) ¹	≤ 0,25	> 0,25
<i>Streptococcus</i> skupiny A, B, C a G (meningitída) ¹	≤ 0,125	> 0,125
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (indikácie iné ako meningitída)	≤ 2	> 2
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (meningitída)	≤ 0,25	> 0,25
Skupina viridujúcich streptokokov	≤ 2	> 2
<i>Staphylococcus</i> spp.	poznámka ²	poznámka ²
<i>Haemophilus influenzae</i> (indikácie iné ako meningitída)	≤ 2	> 2
<i>Haemophilus influenzae</i> (meningitída)	≤ 0,25	> 0,25
<i>Moraxella catarrhalis</i> ³	≤ 2	> 2
<i>Neisseria meningitidis</i> ^{3,4} (všetky indikácie)	≤ 0,25	> 0,25
<i>Bacteroides</i> spp. ⁵	≤ 1	> 1
<i>Prevotella</i> spp.	≤ 0,25	> 0,25
<i>Fusobacterium necrophorum</i>	≤ 0,03	> 0,03
<i>Clostridium perfringens</i>	≤ 0,125	> 0,125
<i>Cutibacterium acnes</i>	≤ 0,125	> 0,125
<i>Listeria monocytogenes</i> (všetky indikácie)	≤ 0,25	> 0,25
<i>Corynebacterium diptheriae</i> , <i>C. ulcerans</i> ⁶	≤ 0,25	> 0,25
<i>Kingella kingae</i>	≤ 0,03	> 0,03
<i>Aerococcus sanguinicola and urinae</i>	≤ 0,25	> 0,25
<i>Burkholderia pseudomallei</i>	≤ 2	> 2
<i>Achromobacter xylosoxidans</i>	≤ 1	> 4
<i>Vibrio</i> spp.	≤ 0,5	> 0,5

<i>Bacillus spp. okrem B.anthraxis</i>	≤ 0,25	> 0,25
Hraničné hodnoty nezávislé na druhu ⁵	≤ 2	> 8

¹ Citlivosť streptokokov skupiny A, B, C a G na karbapenémy je odvodená od citlivosti na benzylpenicilín.

² Citlivosť stafylokokov na karbapenémy je odvodená od citlivosti na cefoxitín.

³ Rezistentné izoláty sú veľmi zriedkavé a dosiaľ neboli hlásené. Identifikácia a testy antimikrobiálnej citlivosti akéhokoľvek takéhoto izolátu sa musí opakovať, a ak sa výsledok potvrdí, izolát je potrebné poslať do referenčného laboratória

⁴ Hraničné hodnoty pre závažné systémové infekcie *N. meningitidis* (meningitída so septikémiou alebo bez nej) boli stanovené len pre meropeném

⁵ Hraničné hodnoty meropenému detekujú všetku rezistenciu na karbapeném sprostredkovanú génom *cfiA* u *Bacteroides fragilis*. Niektoré izoláty s MIC 1 mg/ml môžu obsahovať gén *cfiA*.

⁶ Izoláty „citlivé, zvýšená expozícia“ (I) na benzylpenicilín môžu byť hlásené ako citlivé na meropeném. Izoláty rezistentné na benzylpenicilín by sa mali testovať na citlivosť na meropeném alebo majú byť hlásené ako rezistentné.

Prevalencia získanej rezistencie u vybraných druhoch sa môže líšiť geograficky a v čase, a preto sa odporúča získať informácie o rezistencii z miestnych zdrojov, zvlášť pri liečbe závažných infekčných ochorení. Ak je lokálna prevalencia rezistencie taká, že prospešnosť liečiva je prinajmenšom pri niektorých druhoch infekcií otázna, treba si vyžiadať stanovisko odborníka.

Nasledujúca tabuľka obsahuje zoznam patogénov zistených na základe klinických skúseností a liečebných odporúčaní.

Bežne citlivé druhy

Grampozitívne aeróbnne mikroorganizmy

Enterococcus faecalis^s

Staphylococcus aureus (citlivý na meticilín)^é

Staphylococcus species (citlivý na meticilín) vrátane *Staphylococcus epidermidis*

Streptococcus agalactiae (skupina B)

skupina *Streptococcus milleri* (*S. anginosus*, *S. constellatus* a *S. intermedius*)

Streptococcus pneumoniae

Streptococcus pyogenes (skupina A)

Gramnegatívne aeróbnne mikroorganizmy

Citrobacter freundii

Citrobacter koseri

Klebsiella aerogenes

Enterobacter cloacae

Escherichia coli

Haemophilus influenzae

Klebsiella oxytoca

Klebsiella pneumoniae

Morganella morganii

Neisseria meningitidis

Proteus mirabilis

Proteus vulgaris

Serratia marcescens

Grampozitívne anaeróbnne mikroorganizmy

Clostridium perfringens

Peptoniphilus asaccharolyticus

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

Gramnegatívne anaeróbne mikroorganizmy

Bacteroides caccae

skupina *Bacteroides fragilis*

Prevotella bivia

Prevotella disiens

Druhy, u ktorých môže byť problémom získaná rezistencia

Grampozitívne aeróbne mikroorganizmy

Enterococcus faecium^{§†}

Gramnegatívne aeróbne mikroorganizmy

rod *Acinetobacter*

Burkholderia cepacia

Pseudomonas aeruginosa

Mikroorganizmy s prirodzenou rezistenciou

Gramnegatívne aeróbne mikroorganizmy

Stenotrophomonas maltophilia

rod *Legionella*

Iné mikroorganizmy

Chlamydophila pneumoniae

Chlamydophila psittaci

Coxiella burnetii

Mycoplasma pneumoniae

[§] Druhy, ktoré vykazujú prirodzenú intermediárnu citlivosť.

[€] Všetky stafylokoky rezistentné na meticilín sú rezistentné na meropeném.

[†] Miera rezistencie $\geq 50\%$ v jednej alebo viac krajinách EÚ.

Sopľavka a melioidóza: Použitie meropenému u ľudí je založené na údajoch o citlivosti *in vitro* u *B. mallei* a *B. pseudomallei* a na obmedzených údajoch u ľudí. Ošetrojúci lekár má konzultovať národné a/alebo medzinárodné odporúčania týkajúce sa liečby sopľavky a melioidózy.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Priemerný plazmatický polčas u zdravých jedincov 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 g. 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 $\mu\text{g/ml}$, čo zodpovedá hodnotám AUC 39,3, 62,3 a 153 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. 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 jedincov s normálnou funkciou obličiek nevyskytuje kumulácia 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 jedincov, avšak sa zaznamenal vyšší distribučný objem 27 l.

Distribúcia

Priemerná väzba meropenému na plazmatické bielkoviny bola približne 2 % a nezávisela od koncentrácie v plazme. 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 exsudátov.

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 DHP-I inhibítora nie je nutné.

Eliminácia

Meropeném sa primárne vylučuje nezmenený obličkami; približne 70 % (50–75 %) 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 tak glomerulárnou filtráciou, ako aj tubulárnou sekréciou.

Porucha funkcie obličiek

Porucha funkcie obličiek spôsobuje zvýšenú plazmatickú AUC a dlhší 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 hemodialyzovaných pacientov (CrCl <2 ml/min) v porovnaní so zdravými jedincami (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 anurických pacientov.

Porucha funkcie pečene

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

Dospelí pacienti

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

Pediatrická populácia

Farmakokinetika u 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. Porovnanie preukázalo konzistentnú farmakokinetiku medzi dávkami a polčasmi podobne ako u dospelých, s výnimkou najmladších jedincov (< 6 mesiacov $t_{1/2}$ 1,6 h). Priemerné hodnoty klírensu 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 hladín v plazme, 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 > 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 klírensu v plazme, 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 renálneho tubulárneho poškodenia bol pozorovaný u myši a psov len pri dávkach 2 000 mg/kg a viac po jednorazovom podaní a u opíc pri 500 mg/kg počas 7-dňového skúšania.

Meropeném je všeobecne dobre tolerovaný centrálnym nervovým systémom. Účinky boli pozorované v skúšaniach akútnej toxicity na hlodavcoch v dávkach presahujúcich 1 000 mg/kg. LD₅₀ pri intravenóznej dávke meropenému u hlodavcov je vyššia ako 2 000 mg/kg.

V štúdiách s opakovaným podávaním po dobu až 6 mesiacov boli pozorované iba nepatrné účinky, vrátane poklesu počtu erytrocytov u psov.

Nebol zistený žiadny mutagénny potenciál v konvenčných testoch ani žiadna reprodukčná toxicita vrátane teratogénneho potenciálu v skúšaniach na potkanoch v dávkach do 750 mg/kg a u opíc v dávkach do 360 mg/kg.

Nebola zistená žiadna zvýšená citlivosť na meropeném u mladých zvierat v porovnaní s dospelými zvieratami. Intravenózna lieková forma bola pri skúšaniach na zvieratách dobre tolerovaná.

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

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 rekonštitúcií:

Rekonštituované roztoky na intravenóznou injekciu alebo infúziu sa majú použiť okamžite.

Časový interval medzi začiatkom rekonštitúcie a ukončením intravenózneho injekcie alebo infúzie nemá presiahnuť 1 hodinu.

Z mikrobiologického hľadiska, pokiaľ spôsob otvorenia/rekonštitúcie/riedenia nevyklučuje riziko mikrobiálnej kontaminácie, liek sa má použiť okamžite.

Ak sa nepoužije okamžite, za čas a podmienky uchovávanía zodpovedá používateľ.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii a riedení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

500 mg:

Injekčná liekovka z bezfarebného skla typu III s brómbutylovou gumovou zátkou a fialovým hliníkovým vyklápacím (PP) viečkom.

1 000 mg:

Injekčná liekovka z bezfarebného skla typu III s brómbutylovou gumovou zátkou a sivým hliníkovým vyklápacím (PP) viečkom.

Injekčná liekovka obsahuje biely až svetložltý prášok.

Liek sa dodáva v baleniach po 10 injekčných liekoviek.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Injekcia

Meropeném, ktorý sa má použiť na bolusovú intravenóznú injekciu, sa má pripraviť so sterilnou vodou na injekcie.

Roztok na bolusovú injekciu sa pripraví rozpustením meropenému vo vode na injekcie na konečnú koncentráciu 50 mg/ml.

Infúzia

Meropeném určený pre intravenóznú infúziu je možné priamo rekonštituovať s 0,9 % infúznym roztokom chloridu sodného alebo 5 % infúznym roztokom glukózy.

Infúzny roztok sa pripraví rozpustením lieku buď v 0,9% infúznom roztoku chloridu sodného alebo v 5% infúznom roztoku glukózy do dosiahnutia výslednej koncentrácie 1 až 20 mg/ml.

Každá liekovka je určená iba na jednorazové použitie.

Pri príprave roztoku a podávaní sa majú dodržiavať bežné aseptické postupy.

Roztok je potrebné pred použitím pretrepať.

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Bausch Health Ireland Limited
3013 Lake Drive
Citywest Business Campus
Dublin 24
D24 PPT3
Írsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Meropenem Bausch Health 500 mg: 15/0272/23-S
Meropenem Bausch Health 1 000 mg: 15/0273/23-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

12/2023