

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Meropenem Eberth 500 mg, prášok na injekčný alebo infúzny roztok
Meropenem Eberth 1000 mg, prášok na injekčný alebo infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Meropenem Eberth 500 mg

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

Meropenem Eberth 1000 mg

Každá injekčná liekovka obsahuje trihydrát meropenému, čo zodpovedá 1000 mg bezvodého meropenému.

Pomocné látky:

Každá 500 mg injekčná liekovka obsahuje 104 mg uhličitanu sodného, ktorý zodpovedá približne 2,0 mmol sodíka (približne 45 mg).

Každá 1000 mg injekčná liekovka obsahuje 208 mg uhličitanu sodného, ktorý zodpovedá približne 4,0 mmol sodíka (približne 90 mg).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na injekčný alebo infúzny roztok.

Biely až bledožltý prášok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Meropenem Eberth je indikovaný u dospelých a detí starších ako 3 mesiace na liečbu nasledujúcich infekcií (pozri časti 4.4 a 5.1) :

- Závažná pneumónia, vrátane nemocničnej pneumónie a ventilátorovej pneumónie
- Broncho-pulmonálne infekcie v rámci cystickej fibrózy
- Komplikované infekcie močových ciest
- Komplikované intraabdominálne infekcie
- Infekcie vzniknuté počas pôrodu a po pôrode
- Komplikované infekcie kože a mäkkých tkanív
- Akútne bakteriálne meningitída

Liečba pacientov s bakterémiou, ktorá sa vyskytla, alebo existuje podozrenie, že sa vyskytla v spojení s ktoroukoľvek z infekcií uvedených vyššie.

Meropenem Eberth sa môže používať v liečbe neutropenických pacientov s horúčkou, pri ktorej je podozrenie, že je spôsobená bakteriálnou infekciou.

Vždy je potrebné vziať do úvahy oficiálne odporúčania o správnom používaní antibakteriálnych látok.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Tabuľky uvedené nižšie poskytujú všeobecné odporúčania pre dávkovanie.

Podávaná dávka meropenému a dĺžka liečby majú zohľadňovať typ infekcie, ktorá sa má liečiť, vrátane jej závažnosti a klinickú odpoveď pacienta.

Dávka do 2 g trikrát denne u dospelých a dospelievajúcich a dávka do 40 mg/kg trikrát denne u detí je obzvlášť vhodná na liečbu niektorých typov infekcií, ako sú ako sú infekcie spôsobené menej citlivými druhmi baktérií (napr. *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp.), alebo veľmi závažné infekcie.

Ďalšie prehodnotenia dávkovania sú potrebné u pacientov s renálnou insuficienciou (pozri nižšie).

Dospelí a dospelievajúci

Infekcie	Dávka podávaná každých 8 hodín
Závažná pneumónia, vrátane pneumónie získanej v nemocnici a ventilátorovej pneumónie	500 mg alebo 1 g
Broncho-pulmonálne infekcie v rámci cystickej fibrózy	2 g
Komplikované infekcie močových ciest	500 mg alebo 1 g
Komplikované intraabdominálne infekcie	500 mg alebo 1 g
Infekcie vzniknuté počas pôrodu a po pôrode	500 mg alebo 1 g
Komplikované infekcie kože a mäkkých tkanív	500 mg alebo 1 g
Akútna bakteriálna meningitída	2 g
Liečba neutropenických pacientov s horúčkou	1 g

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

Eventuálne sa dávky do 1 g môžu podávať formou intravenózneho bolusovej injekcie trvajúcej približne 5 minút. Dostupné sú limitované údaje o bezpečnosti pri podávaní 2 g formou intravenózneho bolusovej injekcie u dospelých.

Porucha funkcie obličiek

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

Klírens kreatinínu (ml/min)	Dávka (na základe "jednotkových" dávok 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 odstrániteľný hemodialýzou a hemofiltráciou. Požadovaná dávka sa má podať po ukončení hemodialýzy.

U peritoneálne dialyzovaných pacientov nie sú stanovené žiadne odporúčania týkajúce sa dávkovania.

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 hodnotami klírensu kreatinínu nad 50 ml/min nie je potrebná žiadna úprava dávky.

Pediatrická populácia

Deti mladšie ako 3 mesiace

Bezpečnosť a účinnosť meropenému u detí mladších ako 3 mesiace nebola stanovená a nebol zistený optimálny dávkovací 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 nasledujúcej tabuľke:

Infekcia	Dávka podávaná každých 8 hodín
Závažná pneumónia, vrátane pneumónie získanej v nemocnici a ventilátorovej pneumónie	10 alebo 20 mg/kg
Broncho-pulmonálne infekcie v rámci 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 neutropenických pacientov s horúčkou	20 mg/kg

Deti s hmotnosťou nad 50 kg

Má sa použiť dávka ako u dospelých.

Nie sú skúsenosti u detí s poruchou funkcie obličiek.

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

4.3 Kontraindikácie

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

Precitlivosť na iné karbapenémové antibakteriálne látky.

Závažná precitlivosť (napr. anafylaktická reakcia, závažná kožná reakcia) na ktorýkoľvek iný typ betalaktámového antibiotika (napr. penicilíny alebo cefalosporíny).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Pri výbere meropenému na liečbu individuálneho pacienta sa má vziať do úvahy vhodnosť použitia karbapenémového antibiotika založená na faktoroch ako sú závažnosť infekcie, prevalencia rezistencie na iné vhodné antibiotiká a riziko selekcie baktérií rezistentných na karbapeném.

Resistencia *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* a *Acinetobacter* spp.

Rezistencia druhov *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp. na penémy sa líši v rámci Európskej únie. Predpisujúci lekár má vziať do úvahy lokálnu prevalenciu rezistencie týchto baktérií na penémy.

Hypersenzitívne reakcie

Tak ako u všetkých betalaktámových antibiotík sa vyskytli závažné a zriedkavo aj fatálne reakcie z precitlivenosti (pozri časti 4.3 a 4.8).

Pacienti, ktorí majú v anamnéze precitlivenosť na karbapenémy, penicilíny alebo iné betalaktámové antibiotiká, môžu byť precitlivení aj na meropeném. Pred začatím liečby meropenémom je potrebné dôkladne preveriť predchádzajúce reakcie z precitlivenosti na betalaktámové antibiotiká.

Ak sa objaví závažná alergická reakcia, má sa podávanie lieku prerušiť a prijať vhodné opatrenia.

Kolitída spôsobená antibiotikami

Kolitída v dôsledku antibiotickej terapie a pseudomembránová kolitída sa vyskytla takmer po všetkých antibakteriálnych liekoch vrátane meropenému a môže mať rozsah závažnosti od miernej až po život ohrozujúcu. 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*. Lieky inhibujúce peristaltiku sa nemajú podávať.

Záchvaty

Zriedkavo sa vyskytli záchvaty počas liečby karbapenémami vrátane meropenému (pozri časť 4.8).

Monitoring funkcií pečene

Počas liečby meropenémom sa má starostlivo monitorovať funkcia pečene vzhľadom na riziko hepatálnej toxicity (hepatálna dysfunkcia s cholestázou a cytolýzou) (pozri časť 4.8).

Použitie u pacientov s poruchou funkcie pečene: u pacientov s predchádzajúcimi ochoreniami pečene sa má počas liečby meropenémom monitorovať funkcia pečene. Nie je potrebná úprava dávkovania (pozri časť 4.2).

Sérokonverzia pri priamom antiglobulínovom teste (Coombsov test)

Počas liečby meropenémom môžu byť výsledky priameho alebo nepriameho Coombsovho testu pozitívne.

Súbežné podávanie kyseliny valproovej/valproanu sodného/valpromidu

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

Pediatrická populácia

Meropenem Eberth je schválený na použitie u detí od 3 mesiacov. Neexistuje dôkaz o zvýšenom riziku akéhokoľvek nežiaduceho účinku u detí na základe obmedzených dostupných údajov. Všetky obdržané hlásenia sú v súlade s prípadmi pozorovanými u dospelých.

Meropenem Eberth obsahuje sodík.

Meropenem Eberth 500 mg: tento liek obsahuje približne 2,0 mmol sodíka na 500 mg dávku, čo je potrebné vziať do úvahy u pacientov s diétou s regulovaním obsahu sodíka.

Meropenem Eberth 1000 mg: tento liek obsahuje približne 4,0 mmol sodíka na 1 g dávku, čo je potrebné vziať do úvahy u pacientov s diétou s regulovaním obsahu sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa špecifické štúdie týkajúce sa interakcií s inými liekmi ako s probenecidom. Probenecid vstupuje s meropenémom do kompetície o aktívnu tubulárnu sekréciu, a tým spomaľuje vylučovanie meropenému obličkami, čo sa prejavuje zvýšením eliminačného polčasu a plazmatickej koncentrácie meropenému. Opatrnosť je potrebná, ak sa probenecid podáva súbežne s meropenémom.

Potenciálny účinok meropenému na väzobné proteíny iných liekov alebo metabolizmus sa neskúmal. Väzba na proteín je však taká malá, že sa na základe tohto mechanizmu neočakávajú interakcie s inými zlúčeninami.

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/ valproanu sodného/valpromidu a karbapenému považuje za nevhodné, a preto sa mu treba vyhnúť (pozri časť 4.4).

Perorálne antikoagulanciá

Súbežné podávanie antibiotík s warfarínom môže zvýšiť jeho antikoagulačný účinok. Bolo mnoho hlásení o zvýšení antikoagulačného účinku perorálne podávaných antikoagulancií vrátane warfarínu u pacientov, ktorí súbežne užívali antibiotiká. Riziko sa môže líšiť v závislosti od infekcie, veku a celkového stavu pacienta tak, že podiel antibiotika na zvýšení medzinárodného normalizovaného pomeru (INR) je ťažké posúdiť. Odporúča sa, aby sa INR monitorovalo často počas a krátko po súbežnom podaní antibiotík a perorálneho antikoagulancia.

4.6 Gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú dostupné alebo sú známe iba obmedzené údaje o použití meropenému u gravidných žien. Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame škodlivé účinky s ohľadom na reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3).

Preventívnym opatrením je vyhnúť sa použitiu meropenému počas gravidity.

Dojčenie

Zaznamenalo sa, že malé množstvo meropenému sa vylučuje do materského mlieka u ľudí. Meropeném sa nemá používať u dojčiacich žien, pokiaľ potenciálny prínos pre matku neprevýši potenciálne riziko pre dieťa.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Avšak pred šoférovaním alebo obsluhovaním strojov je potrebné vziať do úvahy, že pri liečbe meropenémom bola hlásená bolesť hlavy, parestézie a kŕče.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Pri zhodnotení 4872 pacientov s 5026 liečebnými expozíciami meropenému boli najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami súvisiacimi s meropenémom: hnačka (2,3 %), vyrážka (1,4 %), nauzea/vracanie

(1,4 %) a zápal v mieste podania injekcie (1,1 %). Najčastejším laboratórnym nežiaducim účinkom súvisiacim s meropenémom bola trombocytóza (1,6 %) a zvýšenie pečňových enzýmov (1,5-4,3 %).

Tabuľkový prehľad rizika nežiaducich účinkov

V tabuľke nižšie sú uvedené všetky nežiaduce účinky 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 (z dostupných údajov). V rámci každej skupiny frekvencie sú nežiaduce účinky zoradené podľa klesajúcej závažnosti.

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduci účinok
Infekcie a nákazy	Menej časté	orálna a vaginálna kandidóza
Poruchy krvi a lymfatického systému	Časté	trombocytémia
	Menej časté	eozinofília, trombocytopenia, leukopénia, neutropénia, agranulocytóza, hemolytická anémia
Poruchy imunitného systému	Menej časté	angioedém, anafylaxia (pozri časti 4.3 a 4.4)
Poruchy nervového systému	Časté	bolesť hlavy
	Menej časté	parestézie
	Zriedkavé	kŕče (pozri časť 4.4)
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Časté	hnačka, vracanie, nauzea, abdominálna bolesť
	Menej časté	kolitída súvisiaca s antibiotikami (pozri časť 4.4)
Poruchy pečene a žlčových ciest	Časté	zvýšenie transamináz, zvýšenie alkalickej fosfatázy v krvi, zvýšenie laktát-dehydrogenázy v krvi
	Menej časté	zvýšenie koncentrácie bilirubínu v krvi
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté	vyrážka, svrbenie
	Menej časté	žihľavka, toxická epidermálna nekrolýza, Stevensov-Johnsonov syndróm, multiformný erytém
	Neznáme	liekmi vyvolaná reakcia s eozinofiliou a systémovými príznakmi (DRESS)
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
	Menej časté	tromboflebitída, bolesť v mieste podania

Pediatrická populácia

Meropenem Eberth je schválený na použitie u detí od 3 mesiacov. Neexistuje dôkaz o zvýšenom riziku akéhokoľvek nežiaduceho účinku u detí na základe obmedzených dostupných údajov. Všetky obdržané hlásenia sú v súlade s prípadmi pozorovanými u dospelých.

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 podávaná tak, ako je uvedené v časti 4.2. Obmedzené postmarketingové skúsenosti naznačujú, že ak sa v dôsledku predávkovania vyskytnú nežiaduce reakcie, sú zhodné s profilom nežiaducich reakcií opísaným v časti 4.8, majú spravidla ľahký priebeh a po vysadení lieku alebo znížení dávky vymiznú. Je potrebné zvážiť symptomatickú liečbu.

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

Meropeném a jeho metabolit je možné odstrániť hemodialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antibakteriálne látky na systémové použitie, karbapenémy

ATC kód: J01DH02

Mechanizmus účinku

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

Farmakokinetický/ farmakodynamický (PK/PD) vzťah

Podobne ako v prípade iných betalaktámových antibakteriálnych látok sa ukázalo, že čas, kedy plazmatické koncentrácie meropenému presahujú minimálnu inhibičnú koncentráciu ($T > MIC$) najlepšie koreluje s účinnosťou. V predklinických modeloch meropeném preukázal účinnosť, keď plazmatické koncentrácie presiahli MIC infikujúceho mikroorganizmu v rozmedzí približne 40 % dávkovacieho intervalu. Tento cieľ nebol klinicky potvrdený.

Mechanizmus rezistencie

Bakteriálna rezistencia na meropeném môže byť dôsledkom: (1) zníženej priepustnosti vonkajšej membrány gramnegatívnych baktérií (kvôli zníženej produkcii porínov), (2) zníženej afinity k cieľovým PVP, (3) zvýšenej expresie zložiek efluxnej pumpy a (4) produkcie betalaktamáz, ktoré môžu hydrolyzovať karbapenémy.

V Európskej únii boli hlásené lokalizované skupiny infekcií spôsobených baktériami rezistentnými voči karbapenému.

Medzi meropenénom a skupinami liečiv ako sú chinolóny, aminoglykozidy, makrolidy a tetracyklíny neexistuje skrížená rezistencia, čo sa týka zamerania na cieľové miesto. Baktérie však môžu vykazovať rezistenciu na viac ako na jednu skupinu antibakteriálnych látok, ak príslušný mechanizmus zahŕňa nepriepustnosť a/alebo efluxnú pumpu (pumpy).

Hraničné hodnoty

Klinické hraničné hodnoty minimálnej inhibičnej koncentrácie (MIC) definované Európskym výborom pre testovanie antimikrobiálnej citlivosti (EUCAST) sú uvedené nižšie.

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

Mikroorganizmus	Citlivý (S) (mg/l)	Rezistentný (R) (mg/l)
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 2	> 8
<i>Pseudomonas spp.</i>	≤ 2	> 8
<i>Acinetobacter spp.</i>	≤ 2	> 8
<i>Streptococcus</i> skupiny A, B, C a G	poznámka 6	poznámka 6
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹	≤ 2	> 2
Skupina viridujúcich streptokokov ²	≤ 2	> 2
<i>Enterococcus spp.</i>	---	---
<i>Staphylococcus spp.</i>	poznámka 3	poznámka 3
<i>Haemophilus influenzae</i> ^{1,2} a <i>Moraxella catarrhalis</i> ²	≤ 2	> 2
<i>Neisseria meningitidis</i> ^{2,4}	≤ 0,25	> 0,25
Grampozitívne anaeróby okrem <i>Clostridium difficile</i>	≤ 2	> 8
Gramnegatívne anaeróby	≤ 2	> 8
<i>Listeria monocytogenes</i>	≤ 0,25	> 0,25
Hraničné hodnoty nezávislé od druhu ⁵	≤ 2	> 8

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

² Izoláty s hodnotami MIC vyššími ako je hraničná hodnota citlivosti sú veľmi zriedkavé alebo dosiaľ neboli hlásené. Testy na identifikáciu a antimikrobiálnu citlivosť akéhokoľvek takéhoto izolátu sa musia zopakovať a ak sa výsledok potvrdí, izolát je potrebné poslať do referenčného laboratória. Pokiaľ neexistuje dôkaz týkajúci sa klinickej odpovede pre potvrdené izoláty s MIC hodnotami vyššími ako sú súčasné hraničné hodnoty rezistencie, majú sa nahlásiť ako rezistentné.

³ Citlivosť stafylokokov na karbapeném je odvodená od citlivosti na cefoxitín.

⁴ Hraničné hodnoty sa týkajú len meningitídy.

⁵ Hraničné hodnoty nezávislé od druhu boli stanovené s použitím PK/PD údajov a sú nezávislé od rozdelenia MIC u špecifických druhov. Používajú sa iba pre mikroorganizmy, ktoré nemajú stanovené špecifické hraničné hodnoty. Druhovo nešpecifické hraničné hodnoty sú odvodené od nasledujúcich dávok: hraničné hodnoty podľa EUCAST pre meropenem 1000 mg podané 3 x denne ako najnižšia dávka podaná intravenózne počas 30 minút.

Pri závažných infekciách a pri určovaní hraničnej hodnoty I/R bola vzatá do úvahy dávka 2 g 3 x denne.

⁶ Betalaktámová citlivosť rodu *Streptococcus* skupín A, B, C a G je odvodená od citlivosti na penicilín. -- = Testovanie citlivosti sa neodporúča, keďže druh predstavuje slabý cieľ pre liečbu týmto liekom. Izoláty môžu byť označené ako R bez predchádzajúceho testovania.

Výskyt získanej rezistencie môže kolísat' v závislosti od geografickej polohy a času pre vybrané druhy a lokálne informácie o rezistencii sú potrebné najmä pri liečbe ťažkých infekcií. Ak je lokálny výskyt rezistencie taký, že prínos liečiva je prinajmenšom u niektorých typov infekcií sporný, je potrebné sa poradiť s odborníkom.

Nasledujúca tabuľka obsahuje zoznam patogénov odvodený na základe klinických skúseností a terapeutických pokynov.

Bežne citlivé kmene

Grampozitívne aeróby

Enterococcus faecalis^s

Staphylococcus aureus (kmene citlivé na meticilín) ^t

Staphylococcus species (kmene citlivé 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 aeróby

Citrobacter freundii

Citrobacter koseri

Enterobacter aerogenes

Enterobacter cloacae

Escherichia coli

Haemophilus influenzae

Klebsiella oxytoca

Klebsiella pneumoniae

Morganella morganii

Neisseria meningitidis

Proteus mirabilis

Proteus vulgaris

Serratia marcescens

Grampozitívne anaeróby

Clostridium perfringens

Peptoniphilus asaccharolyticus

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

Gramnegatívne anaeróby

Bacteroides caccae

skupina *Bacteroides fragilis*

Prevotella bivia

Prevotella disiens

Druhy, pri ktorých môže byť získaná rezistencia problémom

Grampozitívne aeróby

Enterococcus faecium^{s†}

Gramnegatívne aeróby

kmene *Acinetobacter*

Burkholderia cepacia
Pseudomonas aeruginosa

Inherentne rezistentné mikroorganizmy

Gramnegatívne aeróby
Stenotrophomonas maltophilia
kmene *Legionella*

Iné mikroorganizmy
Chlamydophila pneumoniae
Chlamydophila psittaci
Coxiella burnetii
Mycoplasma pneumoniae

[§] Kmene vykazujúce prirodzenú intermediárnu citlivosť

[£] Všetky stafylokoky rezistentné na meticilín sú rezistentné na meropeném

[†] Pomer rezistencie $\geq 50\%$ v jednej alebo viacerých krajinách EÚ

Sopľavka a melioidóza:

Použitie meropenemu u ľudí sa zakladá na údajoch o *in vitro* citlivosti *Burkholderia mallei* a *Burkholderia pseudomallei* a na obmedzených údajoch u ľudí. Ošetrojúci lekári sa majú riadiť národnými a/alebo medzinárodnými schválenými dokumentmi, ktoré sa týkajú 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 250 mg s poklesom na 205 ml/min pri 2 g. Dávkami 500, 1000 a 2000 mg pri infúznom podaní v trvaní 30 minút sa dosiahnu priemerné hodnoty C_{max} približne 23, 49 a 115 mikrogramov/ml, čo v tomto poradí zodpovedá hodnotám AUC 39,3, 62,3 a 153 mikrogramov.h/ml. Hodnoty C_{max} po infúzii trvajúcej 5 minút sú 52 a 112 mikrogramov/ml po dávkach 500 a 1000 mg. Po dávkach opakovaných v 8-hodinových intervaloch nedochádza u osôb s normálnou funkciou obličiek ku kumulácii meropenému.

V štúdií s 12 pacientmi, ktorým sa podával meropeném 1000 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 proteíny bola približne 2 % a nezávisela od 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 do peritoneálnych exsudátov.

Metabolizmus

Meropeném sa metabolizuje hydrolýzou beta-laktámového kruhu, vytvorením mikrobiologicky neaktívneho metabolitu. V podmienkach *in vitro* meropeném vykazuje zníženú citlivosť na hydrolýzu ľudskou dehydropeptidázou-I (DHP-I) v porovnaní s imipenémom a súbežné podanie DHP-I inhibítora sa vôbec nevyžaduje.

Eliminácia

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

Porucha funkcie obličiek

Porucha funkcie obličiek spôsobuje zvýšenú AUC v plazme a dlhší polčas meropenému. AUC meropenému sa zvýšila 2,4-násobne u pacientov so stredne ťažkou poruchou renálnej funkcie (CrCl 33-74 ml/min), 5-násobne u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (CrCl 4-23 ml/min) a 10-násobne u hemodialyzovaných pacientov (CrCl <2 ml/min) v porovnaní so zdravými osobami (CrCl > 80 ml/min). AUC mikrobiologicky neaktívnych metabolitov s otvoreným kruhom bola tiež výrazne zväčšená u pacientov s poruchou funkciou obličiek. Úprava dávky sa odporúča u pacientov so stredne ťažkou až ťažkou 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 štúdie uskutočnené u pacientov nepreukázali významné rozdiely vo farmakokinetike v porovnaní so zdravými osobami s rovnakou funkciou obličiek. Populačný model odvodený z údajov u 79 pacientov s intraabdominálnou infekciou alebo pneumóniou poukázal na závislosť stredného objemu od hmotnosti a klírensu od klírensu kreatinínu a veku.

Pediatrickí pacienti

Farmakokinetika u dojčiat a detí s infekciou mala pri dávkach 10, 20 a 40 mg/kg hodnoty C_{max} približujúce sa hodnotám u dospelých po dávkach 500, 1000 a 2000 mg. Porovnanie poukázalo na zhodu vo farmakokinetike medzi dávkami a polčasmi celkovo podobnými u dospelých, s výnimkou najmladších pacientov (<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) and 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 individuálne rozdiely sú výrazné.

Farmakokinetika meropenému u novorodencov, u ktorých sa vyžaduje antiinfekčná liečba, sa prejavila vyšším klírensom u novorodencov s vyšším chronologickým alebo gestačným vekom s celkovým priemerným polčasom 2,9 hodín. Simulácia Monte Carlo na základe populačného FK modelu ukázala, že dávkovací režim s dávkou 20 mg/kg v 8-hodinových intervaloch dosiahol hodnotu 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 ťažkej až ťažkej poruchy funkcie obličiek (pozri časť 4.2).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Štúdie na zvieratách preukázali, že meropeném je dobre tolerovaný obličkami. Histologický dôkaz renálneho tubulárneho poškodenia u myši a psov bol zistený len pri dávkach 2000 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 štúdiách akútnej toxicity u hlodavcov v dávkach presahujúcich 1000 mg/kg.

LD₅₀ pri intravenózne dávke meropenému u hlodavcov je väčšia ako 2000 mg/kg.

V štúdiách s opakovaným podávaním v trvaní do 6 mesiacov boli pozorované iba nepatrné účinky, vrátane malého poklesu počtu erytrocytov u psov.

V sérii konvenčných testov sa nezistil mutagénny potenciál a neboli zistené žiadne známky reprodukčnej toxicity vrátane teratogénneho potenciálu v štúdiách vykonaných na potkanoch s dávkami do 750 mg/kg a na opiciach s dávkami do 360 mg/kg.

Nebol zistený žiadny dôkaz zvýšenej citlivosti na meropeném u mladých zvierat v porovnaní s dospelými.

Intravenózna lieková forma bola pri skúšaní na zvieratách dobre tolerovaná. Jediný metabolit meropenému mal v štúdiách na zvieratách podobný profil toxicity.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Meropenem Eberth 500 mg: bezvodý uhličitan sodný
Meropenem Eberth 1000 mg: bezvodý uhličitan sodný

6.2 Inkompatibility

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

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

Po rekonštitúcii:

Podanie intravenózne bolusovej injekcie

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

Chemická a fyzikálna stabilita pripraveného roztoku na bolusovú injekciu bola preukázaná počas 3 hodín pri teplote do 25 °C alebo 12 hodín v chladničke (2-8 °C).

Z mikrobiologického hľadiska, pokiaľ metóda otvárania/rekonštitúcie/riedenia nevyklúči riziko mikrobiálnej kontaminácie, sa má liek použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, za čas a podmienky uchovávania pripraveného lieku je zodpovedný používateľ.

Podanie intravenózneho infúzie

Infúzný roztok sa pripraví rozpustením lieku buď v 0,9 % infúznom roztoku chloridu sodného alebo v 5% infúznom roztoku glukózy na konečnú koncentráciu 1 až 20 mg/ml.

Chemická a fyzikálna stabilita infúzneho roztoku pripraveného s použitím 0,9 % infúzneho roztoku chloridu sodného bola preukázaná počas 8 hodín pri teplote do 25 °C alebo 24 hodín v chladničke (2-8 °C).

Z mikrobiologického hľadiska, pokiaľ metóda otvárania/rekonštitúcie/riedenia nevytlúči riziko mikrobiálnej kontaminácie, sa má liek použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, za čas a podmienky uchovávania pripraveného lieku je zodpovedný používateľ.

Roztok lieku po rekonštitúcii s 5 % infúznym roztokom glukózy sa má použiť do 30 minút po rekonštitúcii.

Pripravené roztoky neuchovávajú v mrazničke.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajú pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.

Rekonštituovaný roztok neuchovávajú v mrazničke.

Podmienky uchovávania lieku po rekonštitúcii si pozrite v časti 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Meropenem Eberth 500 mg

674,5 mg prášku v 10 ml sklenenej injekčnej liekovke typu I, ktorá je uzatvorená sivou butylovou gumovou zátkou s hliníkovým uzáverom.

Meropenem Eberth 1000 mg

1349 mg prášku v 20 ml sklenenej injekčnej liekovke typu I, ktorá je uzatvorená sivou butylovou gumovou zátkou s hliníkovým uzáverom.

Liek sa dodáva vo veľkostiach balenia obsahujúcich 10 injekčných liekoviek.

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Injekcia

Meropeném používaný ako bolusová intravenózna injekcia sa má pripraviť so sterilnou vodou na injekcie.

Infúzia

Intravenózna infúzia sa z injekčných liekoviek meropenému môže priamo pripraviť s 0,9 % roztokom chloridu sodného na infúziu alebo 5 % roztokom glukózy na infúziu.

Každá injekčná liekovka je určená iba na jednorazové použitie.

Roztok treba pred použitím pretrepať.

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

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Dr. Friedrich Eberth Arzneimittel GmbH
Am Bahnhof 2
92289 Ursensollen
Nemecko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Meropenem Eberth 500 mg	15/0589/11-S
Meropenem Eberth 1000 mg	15/0590/11-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 30. septembra 2011
Dátum predĺženia registrácie: 27. novembra 2018

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

11/2021

ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis.