

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Meropenem Kabi 500 mg
prášok na injekčný alebo infúzny roztok

Meropenem Kabi 1 g
prášok na injekčný alebo infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Meropenem Kabi 500 mg prášok na injekčný alebo infúzny roztok

Jedna injekčná liekovka/fľaša obsahuje trihydrát meropenému v množstve zodpovedajúcom 500 mg bezvodého meropenému.

Meropenem Kabi 1 g prášok na injekčný alebo infúzny roztok

Jedna injekčná liekovka/fľaša obsahuje trihydrát meropenému v množstve zodpovedajúcom 1 g bezvodého meropenému.

Pomocné látky so známym účinkom:

Jedna 500 mg injekčná liekovka/fľaša obsahuje 1,96 mmol (alebo 45,13 mg) sodíka.

Jedna 1 g injekčná liekovka/fľaša obsahuje 3,92 mmol (alebo 90,25 mg) sodíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na injekčný alebo infúzny roztok.

Biely alebo svetložltý prášok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

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

- závažná pneumónia, vrátane nozokomiálnej pneumónie a pneumónie spojenej s mechanickou ventiláciou pľúc (ventilator-associated pneumonia)
- 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
- akútna bakteriálna meningitída

Liečba pacientov s bakteriémiou, ktorá sa vyskytne v súvislosti s ktoroukoľvek z vyššie uvedených infekcií alebo sa predpokladá, že sa k niektorej pridružila.

Meropenem Kabi sa môže používať v liečbe neutropenických pacientov s horúčkou, ktorá je pravdepodobne dôsledkom bakteriálnej infekcie.

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

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Tabuľky 1 a 2 uvedené nižšie poskytujú všeobecné odporúčania pre dávkovanie.

Podávaná dávka meropenému a dĺžka liečby má 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 infekcie, ktoré sú menej citlivé na bakteriálne druhy (napr. *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter spp*) alebo veľmi závažné infekcie.

Ďalšie prehodnotenie dávkovania je potrebné u pacientov s renálnou insuficienciou (pozri nižšie).

Tabuľka 1 Dospelí a dospelievajúci

Infekcia	Dávka podávaná každých 8 hodín
Závažná pneumónia, vrátane nozokomiálnej pneumónie a pneumónia spojená s mechanickou ventiláciou pľúc (ventilator-associated pneumonia)	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 časť 6.2, 6.3 a 6.6).

Alternatívne 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 u dospelých pacientov a dospelievajúcich 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.

Tabuľka 2

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).

Starší

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

Účinnosť a bezpečnosť u detí mladších ako 3 mesiace nebola stanovená a nebol zistený optimálny dávkový režim. Avšak, limitované farmakokinetické údaje 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 uvádza nasledovná tabuľka:

Tabuľka 3

Infekcia	Dávka podávaná každých 8 hodín
Závažná pneumónia, vrátane nozokomiálnej pneumónie a pneumónia spojená s mechanickou ventiláciou pľúc (ventilator-associated pneumonia)	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.

Spôsob podávania

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

Inštrukcie k rekonštitúcii/riedeniu pred podaním sú uvedené v časti 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedenú v časti 6.1.

Precitlivenosť na iné karbapenémové antibakteriálne lieky.

Závažná precitlivenosť (napr. anafylaktická reakcia, závažné kožné reakcie) na iné typy betalaktámových antibiotík (napr. penicilíny, 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 založeného na faktoroch ako sú závažnosť infekcie, miera rezistencie na iné vhodné antibiotiká a riziko selektívnej bakteriálnej rezistencie na karbapeném.

Enterobacteriaceae, Pseudomonas aeruginosa a Acinetobacter spp rezistencia

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

Hyperzenzitivné reakcie

Ako u všetkých betalaktámových antibiotík, vyskytli sa závažné a zriedkavo aj fatálne reakcie hypersenzitivity (pozri časti 4.3 a 4.8).

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

Ak sa vyskytnú závažné alergické reakcie, liečba sa má ukončiť a majú sa prijať vhodné opatrenia. Závažné kožné nežiaduce reakcie (SCAR), ako je Stevensov-Johnsonov syndróm (SJS), toxická epidermálna nekrolýza (TEN), reakcia na liek s eozinofíliou a systémovými príznakmi (DRESS), multiformný erytém (ME) a akútna generalizovaná exantémová pustulóza (AGEP) boli hlásené u pacientov, ktorí dostávali meropeném (pozri časť 4.8). Ak sa objavia prejavy a príznaky naznačujúce tieto reakcie, meropeném sa má okamžite vysadiť a zväžiť alternatívna liečba.

Kolitída v dôsledku antibiotickej terapie

Kolitída v dôsledku antibiotickej terapie a pseudomembránová kolitída spôsobená *Clostridium difficile* sa vyskytla takmer po všetkých antibakteriálnych liekoch vrátane meropenému a môže mať rozsah závažnosti od miernej až po život ohrozujúcu. Preto je dôležité zväžiť túto diagnózu u pacientov s výskytom hnačky počas alebo následne po podaní meropenému (pozri časť 4.8). Je potrebné zväžiť ukončenie liečby meropenénom 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).

Monitorovanie funkcie pečene

Funkcia pečene sa má starostlivo monitorovať počas liečby meropenénom vzhľadom na hepatálnu toxicitu (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 meropenénom monitorovať funkcia pečene. Nie je nevyhnutná úprava dávky (pozri časť 4.2).

Sérokonverzia priameho antiglobulínového testu (Coombsov test)

Môže sa objaviť pozitívny priamy alebo nepriamy Coombsov test počas liečby meropenénom.

Súbežné použitie s kyselinou valproovou/valproátom sodným/valpromidom

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

Meropenem Kabi obsahuje sodík.

Meropenem Kabi 500 mg: Tento liek obsahuje približne 45,13 mg sodíka v injekčnej liekovke/flaši, čo zodpovedá 2,3 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

Meropenem Kabi 1 g: Tento liek obsahuje približne 90,25 mg sodíka v injekčnej liekovke/flaši, čo zodpovedá 4,5 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa špecifické skúšania 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. Je potrebná opatrnosť, ak sa probenecid súbežne podáva s meropenémom.

Potenciálny účinok meropenému na väzbové proteíny iných liekov alebo metabolizmus sa neskúmal. Avšak, väzba na proteíny je tak malá, že sa neočakávajú interakcie s inými zlúčeninami, u ktorých sa predpokladá tento mechanizmus.

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 antikoagulanciá

Súbežné podávanie antibiotík s warfarínom môže zvýšiť jeho antikoagulačný účinok. Bolo mnoho hlásení zvýšenia antikoagulačného účinku perorálne podávaných antikoagulancií vrátane warfarínu u pacientov, ktorí súbežne užívali antibiotiká.

Riziko sa môže líšiť v závislosti od infekcie, veku a všeobecného stavu pacienta tak, že vplyv antibiotika na INR (international normalised ratio) je ťažké posúdiť. Odporúča sa, aby sa INR monitorovalo často počas a krátko po súbežnom podaní antibiotík a perorálneho antikoagulancia.

Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa vykonali iba u dospelých.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú dostupné alebo sú známe iba limitované 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).

Vzhľadom na preventívne opatrenie sa má vyhnúť použitiu meropenému počas gravidity.

Dojčenie

Bolo zaznamenané, že malé množstvo meropenému sa vylučuje do materského mlieka u ľudí. Meropeném sa nemá používať u dojčiacich žien. Zvážiť sa má len v prípade, ak možný prínos pre matku odôvodňuje použitie s možným rizikom pre dieťa.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinku na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pri vedení vozidiel a obsluhu strojov sa však má vziať do úvahy to, že sa v súvislosti s meropenémom zaznamenali bolesti hlavy, parestézie a krče.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Pri zhodnotení 4 872 pacientov s 5 026 meropenémom liečených expozícií boli hlásené nežiaduce reakcie súvisiace s meropenémom: hnačka (2,3 %), vyrážka (1,4 %), nauzea/vracanie (1,4 %) a zápal v mieste podania (1,1 %). Najčastejším laboratórnym nežiaducim účinkom súvisiacim s meropenémom boli trombocytóza (1,6 %) a zvýšenie pečeňových enzýmov (1,5-4,3 %).

Riziko nežiaducich účinkov zaznamené v tabuľke

V tabuľke 4 nižšie sú uvedené všetky nežiaduce účinky zoradené podľa triedy orgánových systémov a výskytu: 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 $< 1/1\ 000$) a veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$), neznáme (nedá sa odhadnúť z dostupných údajov). V rámci každej skupiny výskytu sú nežiaduce účinky zoradené na základe klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 4

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduci účinok
Infekcie a nákazy	Menej časté	perorálna a vaginálna kandidóza
Poruchy krvi a lymfatického systému	Časté	trombocytémia
	Menej časté	agranulocytóza, hemolytická anémia, trombocytopenia, neutropénia, leukopénia, eozinofília
Poruchy imunitného systému	Menej časté	anafylaxia (pozri časti 4.3 a 4.4), angioedém
Psychické poruchy	Zriedkavé	delírium
Poruchy nervového systému	Časté	bolesť hlavy
	Menej časté Zriedkavé	parestézia záchvaty (pozri časť 4.4)
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Časté	hnačka, abdominálna bolesť, vracanie, nauzea,
	Menej časté	antibiotikami asociovaná kolitída (pozri časť 4.4)
Poruchy pečene a žlčových ciest	Časté	zvýšenie transamináz, zvýšenie alkalickej fosfatázy, 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	reakcia na liek s eozinofiliou a systémovými príznakmi

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduci účinok
		(DRESS syndróm), akútna generalizovaná exantémová pustulóza (pozri časť 4.4)
Poruchy obličiek a močových ciest	Menej časté	zvýšenie kreatinínu v krvi, zvýšenie urey
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Časté	zápal, bolesť
	Menej časté	tromboflebitída, bolesť v mieste podania

Pediatrická populácia

Meropenem Kabi je indikovaný deťom vo veku viac ako 3 mesiace. Na základe obmedzeného množstva dostupných údajov neexistujú žiadne dôkazy o zvýšenom riziku akejkoľvek nežiaducej reakcie na liek u detí. Všetky zaznamenané hlásenia boli v súlade s udalosťami, ktoré sa pozorovali u dospelých 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 podávaná tak, ako je uvedené v časti 4.2. Obmedzené postmarketingové skúsenosti naznačujú, že prípadné nežiaduce účinky v súvislosti s predávkovaním sú zhodné s profilom nežiaducich reakcií opísaným v časti 4.8, majú spravidla ľahký priebeh a po ukončení liečby alebo znížení dávky vymiznú. Má sa zväziť symptomatická liečba.

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 cieľové miesta proteínu viažuceho penicilín (PVP).

Farmakokinetický/farmakodynamický (PK/PD) profil

Podobne ako v prípade iných betalaktámových antibiotík sa ukázalo, že čas, kedy plazmatické koncentrácie meropenému presahujú MIC ($T > MIC$) najlepšie koreluje s účinnosťou. V predklinických modeloch meropeném prejavil aktivitu, keď plazmatické koncentrácie presiahli MIC infikovaného organizmu 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 porušenej tvorbe porínov) (2) zníženej afinite k cieľovým miestam PVP (3) zvýšenej expresii zložiek efluxnej pumpy a (4) tvorby betalaktamázy, ktorá hydrolyzuje karbapenémy.

V Európskej únii boli hlásené lokalizované skupiny infekcií v dôsledku karbapeném-rezistentných baktérií.

So zameraním na cieľové miesto neexistuje skrížená rezistencia medzi meropenémom a skupinami liečiv ako chinolóny, aminoglykozidy, makrolidy a tetracyklíny. Avšak baktérie môžu vykazovať rezistenciu na viac ako na jednu skupinu antibakteriálnych látok, ak príslušný mechanizmus zahŕňa nepriepustnosť pre niektoré zlúčeniny a/alebo efluxnú pumpu (pumpy).

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.

Tabuľka 5

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

Mikroorganizmus	Citlivý (S) (mg/l)	Rezistentný (R) (mg/l)
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 2	> 8
<i>Pseudomonas</i>	≤ 2	> 8
<i>Acinetobacter</i>	≤ 2	> 8
<i>Streptococcus</i> skupiny A, B, C a G	poznámka 6	poznámka 6
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹	≤ 2	> 2
<i>Streptokoky</i> skupiny <i>viridans</i> 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
Druhovo nesúvisiace hraničné hodnoty ⁵	≤ 2	> 8

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

² Izoláty s MIC hodnotami nad hraničnou hodnotou citlivosti sú veľmi zriedkavé a dosiaľ neboli hlásené. Identifikácia a testy antimikrobiálnej citlivosti akéhokoľvek takéhoto izolátu sa musia zopakovať a ak sa výsledok potvrdí, izolát je potrebné poslať do referenčného laboratória. Pokiaľ sa nedokáže klinická odpoveď pre izoláty s MIC hodnotami nad súčasnou hraničnou hodnotou rezistencie (kurzívou) sa takéto izoláty majú hlásiť ako rezistentné.

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

⁴ Hraničné hodnoty citlivosti sa vzťahujú iba na meningitídu.

⁵ Druhovo nesúvisiace hraničné hodnoty sa stanovili použitím PK/PD údajov a sú nezávislé od rozdelenia MIC u špecifických druhov. Používajú sa pre tie druhy, ktoré nemajú špecifické hraničné hodnoty citlivosti. Druhovo nesúvisiace hraničné hodnoty sú založené na nasledujúcom dávkovaní: EUCAST hraničné hodnoty citlivosti sa vzťahujú na meropenem 1000 mg x 3 krát denne podaného intravenózne počas 30 minút ako najnižšia dávka. 2 g 3-krát denne sa brali do úvahy u závažných infekcií a pri stanovovaní I/R hraničných hodnôt citlivosti.

⁶ Betalaktámová citlivosť streptokokov skupiny 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 sa môžu hlásiť ako R bez predchádzajúceho testovania.

Prevalencia získanej rezistencie sa môže pri vybraných druhoch líšiť v závislosti od geografických a časových faktorov, a preto je žiaduce zistiť informácie o rezistencii z miestnych zdrojov, zvlášť

pri liečbe závažných infekčných ochorení. V prípade potreby treba vyhľadať odborné poradenstvo, ak je lokálna prevalencia rezistencie taká, že prospešnosť liečiva je prinajmenšom pri niektorých druhoch infekcií otázna.

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

Bežne citlivé kmene

Grampozitívne aeróbne baktérie

Enterococcus faecalis^s

Staphylococcus aureus (iba kmene citlivé na meticilín)[‡]

Staphylococcus species (iba 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 aeróbne baktérie

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 anaeróbne baktérie

Clostridium perfringens

Peptoniphilus asaccharolyticus

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

Gramnegatívne anaeróbne baktérie

Bacteroides caccae

Skupina *Bacteroides fragilis*

Prevotella bivia

Prevotella disiens

Druhy, pri ktorých získaná rezistencia môže predstavovať problém

Grampozitívne aeróbne baktérie

Enterococcus faecium^{s†}

Gramnegatívne aeróbne baktérie

Acinetobacter species

Burkholderia cepacia

Pseudomonas aeruginosa

Mikroorganizmy s prirodzenou rezistenciou

Gramnegatívne aeróbne baktérie

Stenotrophomonas maltophilia

Legionella species

Iné mikroorganizmy

Clamydophilla pneumoniae

Chlamydophilla 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 viac krajinách EÚ

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Priemerný polčas v plazme 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 v prípade 250 mg s poklesom na 205 ml/min pri 2 g. Dávkami 500, 1000 a 2000 mg pri infúznom podaní v priebehu 30 minút sa dosiahnu hodnoty C_{max} približne 23, 49 a 115 $\mu\text{g/ml}$, čo zodpovedá hodnotám AUC 39,3, 62,3 a 153 $\mu\text{g.h/ml}$. Hodnoty C_{max} po infúzii v priebehu 5 minút sú 52 a 112 $\mu\text{g/ml}$ po dávkach 500 a 1000 mg. Po dávkach opakovaných v 8-hodinových intervaloch jedincom s normálnou funkciou obličiek sa kumulácia meropenému nevyskytuje.

V štúdiu s 12 pacientmi, ktorým sa podával meropeném 1000 mg v 8-hodinových intervaloch po chirurgickom zásahu z dôvodu intraabdominálnych infekcií boli 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, svaly a do peritoneálnych exsudátov.

Biotransformácia

Meropeném sa metabolizuje hydrolyzou beta-laktámového kruhu, vytvorením mikrobiologicky neaktívneho metabolitu. V podmienkach *in vitro* meropeném vykazuje zníženu citlivosť voči hydrolyze ľudskou dehydropeptidázou-I (DHP-I) v porovnaní s imipenémom a 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 glomerulárnou 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 jedincami (CrCl

> 80 ml/min). AUC mikrobiologicky neaktívnych metabolitov s otvoreným kruhom bola tiež výrazne zväčšená u pacientov s poruchou funkcie 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

Pharmakokinetické 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 stredného objemu od hmotnosti a klírensu od klírensu kreatinínu a veku.

Pediatrickí pacienti

Farmakokinetika u dojčiat a u 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 subjektov (<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 významné.

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 dávkový režim s dávkou 20 mg/kg v 8-hodinových intervaloch sa 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 jednorázovom podaní a u opíc pri 500 mg/kg počas 7-dňového skúšania.

Meropeném je všeobecne dobre tolerovaný centrálnym nervovým systémom. Účinky boli pozorované v skúšaní akútnej toxicity u hlodavcov v dávkach presahujúcich 1000 mg/kg.

LD_{50} pri intravenóznej dávke meropenému u hlodavcov je väčšia než 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 konvenčných testoch vykonaných u potkanov s dávkami do 750 mg/kg a opíc s dávkami do 360 mg/kg sa neprejavili žiadne mutagénne účinky a neboli zistené žiadne známky reprodukčnej toxicity vrátane teratogénneho potenciálu.

Nebol zistený žiadny dôkaz zvýšenej citlivosti na meropeném u mladých zvierat v porovnaní s dospelými. Intravenózna lieková forma bola pri skúšaníach 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 s výnimkou tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

20 ml liekovka: 4 roky

50 ml a 100 ml fľaše: 3 roky

Po rekonštitúcii:

Podanie intravenózneho bolusového inžekcie

Roztok na bolusovú inžekciu s konečnou koncentráciou 50 mg/ml sa pripraví rozpustením lieku vo vode na inžekcie. Chemická a fyzikálna stabilita pre použitie pripraveného roztoku na bolusovú inžekciu sa preukázala počas 3 hodín pri teplote do 25 °C alebo 12 hodín pri podmienkach v chlade (2 °C – 8 °C). Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť okamžite, ak spôsob otvorenia/rekonštitúcie/riedenia nezabraňuje riziku mikrobiálnej kontaminácie.

Ak sa liek nepoužije okamžite, za dĺžku a podmienky jeho uchovávania je zodpovedný používateľ .

Podanie intravenózneho infúzie

Infúzny roztok s konečnou koncentráciou 1 až 20 mg/ml sa pripraví rozpustením lieku buď v 0,9 % infúznom roztoku chloridu sodného alebo 5 % infúznom roztoku glukózy. Chemická a fyzikálna stabilita pre použitie pripraveného infúzneho roztoku použitím 0,9 % roztoku chloridu sodného sa preukázala počas 6 hodín pri teplote do 25 °C alebo 24 hodín pri podmienkach v chlade (2 °C – 8 °C).

Chemická a fyzikálna stabilita pre použitie pripraveného infúzneho roztoku použitím 5 % roztoku glukózy sa preukázala počas 1 hodiny pri teplote 25 °C alebo 8 hodín pri teplote 2 °C – 8 °C.

Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť okamžite, ak spôsob otvorenia/rekonštitúcie/riedenia nezabraňuje riziku mikrobiálnej kontaminácie.

Ak sa liek nepoužije okamžite, za dĺžku a podmienky jeho uchovávania je zodpovedný používateľ .

Pripravené roztoky sa nesmú zmraziť.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote do 30 °C.

Neuchovávajúte v mrazničke.

Uchovávajúte po rekonštitúcii/zriedení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Meropenem Kabi 500 mg prášok na inžekčný alebo infúzny roztok

- bezfarebné sklenené inžekčné liekovky (20 ml) a fľaše (100 ml), uzavreté brómbutylou gumenou zátkou s hliníkovou obrubou.

Meropenem Kabi 1 g prášok na injekčný alebo infúzny roztok
- bezfarebné sklenené injekčné liekovky (20 ml) a fľaše (50 a 100 ml), uzavreté brómbutylovou gumenou zátkou s hliníkovou obrubou.

Liek je dostupný vo veľkostiach balenia s 1 alebo 10 injekčnými liekovkami/fľašami.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Injekcia

Na prípravu bolusovej intravenózneho injekcie sa má meropeném pripraviť pomocou sterilnej vody na injekcie.

Infúzia

Na prípravu intravenózneho infúzie sa liekovky/fľaše meropenému môžu priamo riediť pomocou 0,9% infúzneho roztoku chloridu sodného alebo 5% infúzneho roztoku glukózy.

Každá liekovka/fľaša je iba na jednorazové použitie.

Pri príprave a podaní sa majú dodržať štandardné aseptické postupy.

Pred použitím sa roztok má zatrepať.

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Fresenius Kabi s.r.o.
Na strži 1702/65, Nusle
140 00 Praha 4
Česká republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Meropenem Kabi 500 mg	15/0704/10-S
Meropenem Kabi 1 g	15/0705/10-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 30. septembra 2010

Dátum posledného predĺženia registrácie: 21. novembra 2013

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

08/2022