

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

ARCHIFAR 500 mg

ARCHIFAR 1 g

meropeném

prášok na injekčný/infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna injekčná liekovka obsahuje 500 mg bezvodého meropenému (vo forme trihydrátu meropenému).
Jedna injekčná liekovka obsahuje 1 g bezvodého meropenému (vo forme trihydrátu meropenému).

Pomocná látka so známym účinkom: sodík

ARCHIFAR 500 mg: Jedna injekčná liekovka obsahuje 104 mg uhličitanu sodného, čo zodpovedá asi 2 mmol sodíka (asi 46 mg).

ARCHIFAR 1 g: Jedna injekčná liekovka obsahuje 208 mg uhličitanu sodného, čo zodpovedá asi 4 mmol sodíka (asi 92 mg).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na injekčný/infúzny roztok

Biely alebo svetložltý prášok

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

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

- Pneumónia, vrátane pneumónie získanej v komunite (CAP) a nozokomiálnej 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
- Akútna bakteriálna meningitída

ARCHIFAR sa môže používať na liečbu 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 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 nozokomiálne infekcie vyvolané *Pseudomonas aeruginosa* alebo *Acinetobacter* spp.

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

Dospelí a dospelievajúci vo veku 12 rokov a viac

Infekcia	Dávka podávaná každých 8 hodín
Pneumónia, vrátane pneumónie získanej v komunite a nozokomiálne infekcie	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).

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

Keď je klírens kreatinínu nižší ako 51 ml/min, dávka u dospelých pacientov a dospelievajúcich sa má upraviť tak 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 "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 možné odstrániť 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 pacienti

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 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 uvádza nasledovná tabuľka:

Infekcia	Dávka podávaná každých 8 hodín
Pneumónia, vrátane pneumónie získanej v komunite a pneumónie získanej v nemocnici	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

Dávkovanie 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 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 meropeném 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 iné typy betalaktamových antibiotík (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, miera rezistencie na iné vhodné antibiotiká a riziko selektívnej bakteriálnej rezistencie na karbapeném.

Reakcie z precitlivenosti

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

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

Ak sa vyskytnú závažné alergické reakcie, liečba sa má ukončiť a majú sa prijať vhodné opatrenia.

Kolitída spojená s užívaním antibiotík

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.

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

Monitorovanie funkcie pečene

Počas liečby meropenémom sa má starostlivo monitorovať funkcia pečene 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 meropenémom monitorovať funkcia pečene. Nie je potrebná úprava dávkovania (pozri časť 4.2).

Sérokonverzia priameho antiglobulínového testu

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

Súbežné podávanie kyseliny valproovej/valproátu sodného

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

ARCHIFAR obsahuje sodík.

ARCHIFAR 500 mg: Tento liek obsahuje 46 mg sodíka v 500 mg injekčnej liekovke, čo zodpovedá 2,3 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

ARCHIFAR 1 g: Tento liek obsahuje asi 92 mg sodíka v 1 g injekčnej liekovke, čo zodpovedá 4,6 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

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. Súbežné podávanie probenecidu s meropenémom si vyžaduje opatrnosť. Potenciálny účinok meropenému na väzobné proteíny iných liekov alebo metabolizmus sa neskúmal. Väzba na proteíny je však taká nízka, že sa neočakávajú interakcie s inými zlúčeninami, založené na tomto mechanizme.

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 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 celkového 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.

4.6 Fertilita, 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).

Ako preventívne opatrenie sa má vyhnúť použitiu meropenému počas gravidity.

Dojčenie

Bolo hlásené, 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 Oplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Pri zhodnotení 4 872 pacientov s 5 026 meropenémom liečených expozícií boli najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami súvisiacimi 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 bola trombocytóza (1,6 %) a zvýšenie pečenej enzýmov (1,5 – 4,3 %).

Nežiaduce účinky uvedené v tabuľke s frekvenciou výskytu “neznáme” neboli zaznamenané u 2 367 pacientov, ktorí sa zúčastnili v predregistračných klinických skúškach s meropenémom pri intravenóznom a intramuskulárnom podaní, ale vyskytli sa počas postmarketingového obdobia.

V tabuľke 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 $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$) a neznáme (z dostupných údajov).

V rámci každej skupiny výskytu sú nežiaduce účinky zoradené na podľa klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 1

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduci účinok
Infekcie a nákazy	Menej časté	Perorálna a vaginálna kandidóza
Poruchy krvi a lymfatického systému	Časté	Trombocytémia
	Menej časté	Eozinofília, trombocytopenia, leukopénia, neutropénia
	Neznáme	Agranulocytóza, hemolytická anémia
Poruchy imunitného systému	Neznáme	Angioedém, anafylaxia (pozri časti 4.3 a 4.4)
Poruchy nervového systému	Časté	Bolesť hlavy
	Menej časté	Parestézia
	Zriedkavé	Záchvaty (pozri časť 4.4)
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Časté	Hnačka, vracanie, nauzea, abdominálna bolesť
	Neznáme	Kolitída spojená s antibiotikami (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	Žihľavka
	Neznáme	Toxická epidermálna nekrolýza, Stevensov-Johnsonov syndróm, multiformný erytém, lieková reakcia s eozinofiliou a systémovými príznakmi (DRESS syndróm,)
Poruchy obličiek močových ciest	Menej časté	Zvýšenie kreatinínu v krvi, zvýšenie urey
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Časté	Zápal, bolesť
	Menej časté	Tromboflebitída

	Neznáme	Bolesť v mieste podania
--	---------	-------------------------

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 vysadení lieku 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).

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 spôsobených karbapeném-rezistentnými baktériami.

So zameraním na cieľové miesto neexistuje skrížená rezistencia medzi meropenémom a skupinami liečiv ako chinolóny, aminoglykozidy, makrolidy a tetracyklíny. Baktérie však 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.

EUCAST klinické hraničné hodnoty MIC pre meropeném (2009-06-05, 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, G	≤ 2	> 2
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹	≤ 2	> 2
Iné streptokoky	2	2
<i>Enterococcus</i>	--	--

<i>Staphylococcus</i> ²	poznámka 3	poznámka 3
<i>Haemophilus influenzae</i> ¹ a <i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 2	> 2
<i>Neisseria meningitidis</i> ^{2,4}	≤ 0,25	> 0,25
Grampozitívne anaeróby	≤ 2	> 8
Gramnegatívne anaeróby	≤ 2	> 8
Druhovo nešpecifické hraničné hodnoty ⁵	≤ 2	> 8

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

² Kmene s MIC hodnotami nad hraničnou hodnotou S/I sú 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 nad súčasnou hraničnou hodnotou rezistencie (kurzívou), takého izolátu sa majú hlásiť ako rezistentné.

³ Citlivosť stafylokokov na meropeném je odvodená od citlivosti na meticilín.

⁴ Hraničné hodnoty citlivosti na meropeném u *Neisseria meningitidis* sa vzťahujú iba na meningitídu.

⁵ Druhovo nešpecifické hraničné hodnoty sa stanovili najmä z PK/PD údajov a sú nezávislé od rozdelenia MIC u špecifických druhov. Používajú sa pre tie druhy, u ktorých druhovo-špecifická hraničná hodnota nie je definovaná v odkaze.

-- = Testovanie citlivosti sa neodporúča, keďže druh predstavuje slabý cieľ pre liečbu týmto liekom.

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 zistených na základe klinických skúseností a terapeutických pokynov.

Bežne citlivé kmene

Grampozitívne aeróbne baktérie

Enterococcus faecalis^X

Staphylococcus aureus (kmene citlivé na meticilín)^Y

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 aeróbne baktérie

Citrobacter freundii

Citrobacter koseri

Enterobacter aerogenes

Enterobacter cloacae

Escherichia coli

Haemophilus influenzae

Klebsiella oxytoca

Klebsiella pneumoniae

Morganella morganii

Neisseria gonorrhoeae

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

Skupina *Bacteroides fragilis*

Prevotella bivia

Prevotella disiens

Druhy, pri ktorých získaná rezistencia môže predstavovať problém

Grampozitívne aeróbne baktérie

Enterococcus faecium^Z

Gramnegatívne aeróbne baktérie

Acinetobacter species

Burkholderia cepacia

Pseudomonas aeruginosa

Mikroorganizmy s prirodzenou rezistenciou

Gramnegatívne aeróbne baktérie

Stenotrophomonas maltophilia

Legionella species

Iné mikroorganizmy

Chlamydophila pneumoniae

Chlamydophila psitaci

Coxiella burnetii

Mycoplasma pneumoniae

^x Kmene vykazujúce prirodzenú intermediárnu citlivosť

^y Všetky stafylokoky rezistentné na meticilín rezistentné na meropeném

^z Pomer rezistencie $\geq 50\%$ v jednej alebo viac krajinách EÚ

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorbcia

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, 1 000 a 2000 mg pri infúznom podaní v priebehu 30 minút sa dosiahnu hodnoty C_{max} približne 23, 49 a 115 $\mu\text{g/ml}$, v uvedenom poradí, čo zodpovedá hodnotám AUC 39,3 ; 62,3 a 153 $\mu\text{g.h/ml}$, v uvedenom poradí. Hodnoty C_{max} po infúzii v priebehu 5 minút sú 52 a 112 $\mu\text{g/ml}$ po dávkach 500 a 1000 mg, v uvedenom poradí. Po dávkach opakovaných v 8-hodinových intervaloch nedochádza u jedincov s normálnou funkciou obličiek ku kumulácii meropenému.

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, zaznamenal sa však vyšší distribučný objem 27 litrov.

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, svalu a do peritoneálnych exsudátov.

Metabolizmus

Meropeném sa metabolizuje hydrolyzou betalaktámového kruhu, vytvorením mikrobiologicky neaktívneho metabolitu. V podmienkach *in vitro* meropeném vykazuje zníženú 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 nezmenenými 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

Poškodenie 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 zvýšená 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 možno odstrániť 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 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 klírnsu od klírnsu kreatinínu a veku.

Pediatrickí pacienti

Farmakokinetika u detí s infekciou vo veku do 2 rokov a u detí od 2 do 12 rokov mala pri dávkach 10, 20 a 40 mg/kg hodnoty C_{max} približujúce sa hodnotám u dospelých po dávkach 500, 1000 a 2000 mg, v uvedenom poradí. 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 klírnsu meropenému boli 5,8 ml/min/kg (6 – 12 rokov), 6,2 ml/min/kg (2 – 5 rokov), 5,3 ml/min/kg (6 – 23 mesiacov) a 4,3 ml/min/kg (2 – 5 mesiacov). Približne 60 % dávky sa vylučuje močom v priebehu 12 hodín ako meropeném a ďalších 12 % ako metabolit. Koncentrácie meropenému v cerebrospinálnej tekutine u detí s meningitídou dosahujú približne 20 % súbežných 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 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 ťažkého až ťažkého poškodenia funkcie obličiek (pozri časť 4.2).

Farmakokinetický/farmakodynamický (PK/PD) vzťah

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 sa meropeném stal účinným, keď plazmatické koncentrácie presiahli MIC infikovaného organizmu v rozmedzí 40 % dávkovacieho intervalu. Tento cieľ nebol klinicky potvrdený.

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 skúšaní akútnej toxicity u hlodavcov v dávkach presahujúcich 1000 mg/kg.

LD₅₀ pri intravenózne 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 až do 750 mg/kg a u opíc s dávkami až do 360 mg/kg sa neprejavili žiadne mutagénne účinky a neboli zistené žiadne známky reprodukčnej toxicity vrátane teratogénneho potenciálu.

Pri dávke 500 mg/kg v predbežnej štúdiu u opíc bol pozorovaný zvýšený výskyt potratov.

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 ÚDAJE

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

3 roky

Po rekonštitúcii:

Injekčný roztok na intravenóznou bolusovú injekciu

Roztok na bolusovú injekciu s konečnou koncentráciou 50 mg/ml sa pripraví rozpustením lieku vo vode na injekcie.

Chemická a fyzikálna stabilita pre použitie pripraveného roztoku na bolusovú injekciu sa preukázala počas 3 hodín pri teplote do 25 °C alebo 9 hodín v chladničke (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.

Infúzny roztok na intravenóznou infúziu

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 3 hodín pri teplote do 25 °C alebo 12 hodín v chladničke (2 °C – 8 °C).

Infúzny roztok pripravený použitím 5 % roztoku glukózy sa má použiť okamžite po rekonštitúcii. 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.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Neuchovávajte v mrazničke.

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

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Injekčná liekovka z bezfarebného skla (objem 20 ml pre ARCHIFAR 500 mg alebo 30 ml pre ARCHIFAR 1 g).

Veľkosť balenia

10, 25, 50 alebo 100 injekčných liekoviek

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Počas prípravy a podávania sa musí použiť štandardná aseptická technika. Pred použitím pripravený roztok pretrepte. Injekčná liekovka je iba na jednorazové použitie.

Injekčný roztok

Meropeném používaný ako bolusová intravenózna injekcia sa má nariediť sterilnou vodou na injekcie na konečnú koncentráciu približne 50 mg/ml:

Dávka ARCHIFARU	Množstvo „vody na injekcie“ potrebné na nariedenie
500 mg (miligramov)	10 ml (mililitrov)
1 g (gram)	20 ml
1,5 g	30 ml
2 g	40 ml

Infúzny roztok

Meropeném určený na intravenóznú infúziu je možné priamo rozriediť s 0,9 % roztokom chloridu sodného alebo 5 % roztokom glukózy na konečnú koncentráciu 1 – 20 mg/ml.

Liek je treba po zriedení pred podaním vizuálne skontrolovať za účelom zistenia, poškodenia obalu alebo akéhokoľvek viditeľného znaku poškodenia a zneškodniť akýkoľvek roztok, v ktorom sú poškodenia pozorované.

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

MEDOCHEMIE Ltd., 1-10 Constantinoupoleos Street, 3011 Limassol, Cyprus

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

ARCHIFAR 500 mg : 15/0738/11-S

ARCHIFAR 1 g: 15/0739/11-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE / PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 25. novembra 2011

Dátum posledného predĺženia registrácie: 22. mája 2019

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

07/2024