

## 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/flaša obsahuje trihydrát meropenému v množstve zodpovedajúcom 500 mg bezvodého meropenému.

Meropenem Kabi 1 g prášok na injekčný alebo infúzny roztok

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

Pomocné látky so známym účinkom:

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

Jedna 1 g injekčná liekovka/flaša 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. *Enterobacterales*, *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

<b>Infekcia</b>	<b>Dávka podávaná každých 8 hodín</b>
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

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

Precitlivosť na iné karbapenémové antibakteriálne lieky.

Závažná precitlivosť (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.

#### Enterobacterales, Pseudomonas aeruginosa a Acinetobacter spp rezistencia

Rezistencia *Enterobacterales*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter spp* na penémy sa v Európskej únii líši. Odporúča sa, aby lekári, ktorí predpisujú liek zväzili 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 precitlivosť na karbapenémy, penicilíny alebo iné betalaktámové antibiotiká, môžu byť precitlivení aj v prípade meropenému. Pred začatím liečby meropenémom 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 (*Severe cutaneous adverse reactions*, SCAR), ako je Stevensov-Johnsonov syndróm (SJS), toxická epidermálna nekrolýza (TEN), reakcia na liek s eozinofiliou a systémovými príznakmi (*Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, 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 zväziť alternatívna liečba.

Pri použití iných beta-laktámových antibiotík boli hlásené prípady hypersenzitívnych reakcií, ktoré prešli do Kounisovho syndrómu (akútny alergický koronárny artériový spazmus, ktorý môže viesť k infarktu myokardu, pozri časť 4.8).

#### Rabdomyolýza

Pri používaní meropenemu boli hlásené prípady rabdomyolýzy. Ak sa objavia prejavy a príznaky rabdomyolýzy, liečba meropenémom sa má ukončiť a má sa začať vhodná terapia (pozri časť 4.8).

#### Kolitída v dôsledku antibiotickej terapie

Kolitída v dôsledku antibiotickej terapie a pseudomembranózna kolitída bola hlásená takmer pri všetkých antibakteriálnych liekoch vrátane meropenému a môže mať rozsah závažnosti od miernej až po život ohrozujúcu. Preto je dôležité zväziť túto diagnózu u pacientov s výskytom hnačky počas alebo následne po podaní meropenému (pozri časť 4.8). Je potrebné zväziť ukončenie liečby meropenémom a podanie špecifickej liečby infekcie vyvolanej *Clostridioides difficile*. Lieky inhibujúce peristaltiku sa nemajú podávať.

#### Záchvaty

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

#### Liekom indukované poškodenie pečene (DILI, Drug-induced liver injury)

Počas liečby meropenémom sa má dôkladne sledovať funkcia pečene z dôvodu rizika DILI (pozri časť 4.8). Ak sa vyskytne závažné DILI, má sa zväziť prerušenie liečby ako klinicky vhodný postup. S liečbou meropenémom sa má opätovne začať, len ak sa považuje za nutnú.

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

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

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

#### 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 opatnosť, 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 bolesť hlavy, parestézie a kŕče.

### 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 zaznamenané 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 (frekvencia sa nedá odhadnúť z dostupných údajov). V rámci každej skupiny výskytu sú nežiaduce účinky zoradené na základe klesajúcej závažnosti.

**Tabuľka 4**

<b>Trieda orgánových systémov</b>	<b>Frekvencia</b>	<b>Nežiaduci účinok</b>
Infekcie a nákazy	Menej časté	perorálna a vaginálna kandidóza
Poruchy krvi a lymfatického systému	Časté	trombocytémia
	Menej časté	agranulocytóza, hemolytická anémia, trombocytopénia, neutropénia, leukopénia, eozinofília
Poruchy imunitného systému	Menej časté	anafylaxia (pozri časti 4.3 a 4.4), angioedém
Psychiatrické poruchy	Zriedkavé	delírium
Poruchy nervového systému	Časté	bolesť hlavy
	Menej časté	parestézia
	Zriedkavé	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

<b>Trieda orgánových systémov</b>	<b>Frekvencia</b>	<b>Nežiaduci účinok</b>
	Menej časté	zvýšenie bilirubínu v krvi, liekom indukované poškodenie pečene*
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 eozinofíliou a systémovými príznakmi (DRESS syndróm), akútna generalizovaná exantémová pustulóza (pozri časť 4.4)
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Neznáme	rabdomyolýza
Poruchy obličiek a močových ciest	Menej časté	zvýšenie kreatinínu v krvi, zvýšenie urey
Poruchy metabolizmu a výživy	Menej časté	hypokaliémia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Časté	zápal, bolesť
	Menej časté	tromboflebitída, bolesť v mieste podania

\*DILI zahŕňa hepatitídu a zlyhanie pečene.

#### Popis vybraných nežiaducich účinkov

##### *Kounisov syndróm*

Akútny koronárny syndróm spojený s alergickou reakciou (Kounisov syndróm) bol hlásený v súvislosti s inými beta-laktámovými antibiotikami (pozri časť 4.4).

##### 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 testovania citlivosti

Interpretačné kritériá MIC (minimálnej inhibičnej koncentrácie) pre testovanie citlivosti stanovil *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) pre meropeném a sú uvedené tu: [https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints\\_en.xlsx](https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx)

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*<sup>§</sup>

*Staphylococcus aureus* (iba kmene citlivé na meticilín)<sup>‡</sup>

*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*<sup>§†</sup>

Gramnegatívne aeróbne baktérie

*Acinetobacter* species  
*Burkholderia cepacia*  
*Pseudomonas aeruginosa*

**Mikroorganizmy s prirodzenou rezistenciou**

Gramnegatívne aeróbne baktérie

*Stenotrophomonas maltophilia*  
*Legionella* species

Iné mikroorganizmy

*Clamydophilla pneumoniae*  
*Chlamydomphilla 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 štúdií 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, svalu a do peritoneálnych exsudátov.

### Biotransformácia

Meropeném sa metabolizuje hydrolyzou beta-laktámového 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 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 ( $\text{CrCl}$  33 - 74 ml/min), 5-násobne u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek ( $\text{CrCl}$  4 - 23 ml/min) a 10-násobne u hemodialyzovaných pacientov ( $\text{CrCl}$  < 2 ml/min) v porovnaní so zdravými jedincami ( $\text{CrCl}$  > 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 klírnsu od klírnsu 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 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 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 skúšaní na zvieratách dobre tolerovaná.

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

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

Uhlíčan 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 injekcie**

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 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**

Uchovávajú sa pri teplote do 30 °C.

Neuchovávajú sa v mrazničke.

Uchovávanie po rekonštitúcii/zriedení lieku, pozri časť 6.3.

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

### **Meropenem Kabi 500 mg prášok na injekčný alebo infúzny roztok**

- bezfarebné sklenené injekčné liekovky (20 ml) a fľaše (100 ml), uzavreté brómbutylovou 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 zatrepáť.

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

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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**

05/2026