

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Meropenem SaneXcel 500 mg
Meropenem SaneXcel 1 000 mg
prášok na injekčný/infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Meropenem SaneXcel 500 mg

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

Meropenem SaneXcel 1 000 mg

Každá injekčná liekovka obsahuje trihydrát meropenému, čo zodpovedá 1 000 mg meropenému.

Pomocná látka so známym účinkom:

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

Každá 1 000 mg injekčná liekovka obsahuje 208 mg uhličitanu sodného, čo zodpovedá približne 4,0 mEq sodíka (približne 90 mg).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

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

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Meropenem SaneXcel je indikovaný dospelým a deťom vo veku od 3 mesiacov na liečbu nasledujúcich infekcií (pozri časti 4.4 a 5.1):

- závažná pneumónia, vrátane nozokomiálnej pneumónie a pneumónie súvisiacej s pľúcnou ventiláciou
- bronchopulmonálne infekcie pri cystickej fibróze
- komplikované infekcie močových ciest
- komplikované intraabdominálne infekcie
- pôrodné a popôrodné infekcie
- komplikované infekcie kože a mäkkých tkanív
- akútna bakteriálna meningitída.

Meropenem SaneXcel sa môže používať na liečbu pacientov s febrilnou neutropéniou, pri ktorej je podozrenie, že je spôsobená bakteriálnou infekciou.

Liečba pacientov s bakteriémiou, ktorá sa vyskytuje v súvislosti s ktoroukoľvek z vyššie uvedených infekcií alebo pri ktorej existuje podozrenie, že s nimi súvisí.

Je potrebné vziať do úvahy oficiálne usmernenia týkajúce sa správneho používania antibiotík.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Tabuľky uvedené nižšie poskytujú všeobecné odporúčania na dávkovanie.

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

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

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

Dospelí a dospievajúci

Infekcia	Dávka podávaná každých 8 hodín
Pneumónia, vrátane nozokomiálnej pneumónie a pneumónie súvisiacej s pľúcnou ventiláciou	500 mg alebo 1 g
Bronchopulmonálne infekcie pri cystickej fibróze	2 g
Komplikované infekcie močových ciest	500 mg alebo 1 g
Komplikované intraabdominálne infekcie	500 mg alebo 1 g
Pôrodné a popôrodné infekcie	500 mg alebo 1 g
Komplikované infekcie kože a mäkkých tkanív	500 mg alebo 1 g
Akútna bakteriálna meningitída	2 g
Liečba pacientov s febrilnou neutropéniou	1 g

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

Prípadne sa dávky do 1 g môžu podávať formou intravenózneho bolusovej injekcie počas približne 5 minút. K dispozícii sú obmedzené údaje o bezpečnosti podporujúce podanie 2 g dávky dospelým vo forme intravenózneho bolusovej injekcie.

Porucha funkcie obličiek

Dávka pre dospelých a dospievajúcich s klírensom kreatinínu nižším ako 51 ml/min sa má upraviť podľa pokynov uvedených nižšie. K dispozícii sú obmedzené údaje podporujúce podávanie takto upravených dávok pre jednotkovú dávku 2 g.

Klírens kreatinínu (ml/min)	Dávka (na základe „jednotkovej“ dávky 500 mg alebo 1 g alebo 2 g, pozri tabuľku vyššie)	Frekvencia
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 cyklu hemodialýzy.

Pre pacientov podstupujúcich peritoneálnu dialýzu nie je stanovené žiadne odporúčanie na dávkovanie.

Porucha funkcie pečene

U pacientov s poruchou funkcie pečene nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časť 4.4).

Dávkovanie u starších pacientov

U starších pacientov s normálnou funkciou obličiek alebo s hodnotami klírensu kreatinínu nad 50 ml/min nie je potrebná žiadna úprava dávky.

Pediatrická populácia

Deti mladšie ako 3 mesiace

Účinnosť a bezpečnosť meropenému u detí mladších ako 3 mesiace neboli stanovené a nebol určený optimálny dávkovací režim. Obmedzené farmakokinetické údaje však naznačujú, že vhodným dávkovacím režimom môže byť podávanie 20 mg/kg každých 8 hodín (pozri časť 5.2).

Deti vo veku od 3 mesiacov do 11 rokov a s telesnou hmotnosťou do 50 kg

Odporúčané dávkovacie režimy sú uvedené v tabuľke nižšie:

Infekcia	Dávka podaná každých 8 hodín
Pneumónia, vrátane nozokomiálnej pneumónie a pneumónie súvisiacej s pľúcnou ventiláciou	10 alebo 20 mg/kg
Bronchopulmonálne infekcie pri cystickej fibróze	40 mg/kg
Komplikované infekcie močových ciest	10 alebo 20 mg/kg
Komplikované intraabdominálne infekcie	10 alebo 20 mg/kg
Komplikované infekcie kože a mäkkých tkanív	10 alebo 20 mg/kg
Akútna bakteriálna meningitída	40 mg/kg
Liečba pacientov s febrilnou neutropéniou	20 mg/kg

Deti s telesnou hmotnosťou nad 50 kg

Má sa podať rovnaká dávka ako u dospelých.

Nie sú žiadne skúsenosti u detí s poruchou funkcie obličiek.

Spôsob podávania

Meropeném sa zvyčajne podáva formou intravenózneho infúzie počas približne 15 až 30 minút (pozri časti 6.2, 6.3 a 6.6). Prípadne sa dávky meropenému do 20 mg/kg môžu podávať formou intravenózneho bolusovej injekcie počas približne 5 minút. K dispozícii sú obmedzené údaje o bezpečnosti podporujúce podanie 40 mg/kg dávky deťom vo forme intravenózneho bolusovej injekcie.

Pokyny na rekonštitúciu lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

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

Precitlivenosť na akékoľvek iné karbapenémové antibiotikum.

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

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

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

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

Rezistencia *Enterobacterales*, *Pseudomonas aeruginosa* a *Acinetobacter* spp. na penémy sa líši v rámci Európskej únie. Predpisujúci lekári majú vziať do úvahy lokálnu prevalenciu rezistencie týchto baktérií na penémy.

Hypersenzitívne reakcie

Tak ako pri všetkých betalaktámových antibiotikách, aj pri tomto lieku boli hlásené závažné a zriedkavo aj fatálne hypersenzitívne reakcie (pozri časti 4.3 a 4.8).

Pacienti s precitlivosťou na karbapenémy, penicilíny alebo iné betalaktámové antibiotiká v anamnéze môžu byť precitlivení aj na meropeném. Pred začatím liečby meropenémom sa má dôkladne preveriť výskyt predchádzajúcich hypersenzitívnych reakcií na betalaktámové antibiotiká. Pri iných betalaktámových antibiotikách boli hlásené hypersenzitívne reakcie, ktoré viedli ku Kounisovmu syndrómu (akútny alergický spazmus koronárnych artérií, ktorý môže viesť k infarktu myokardu, pozri časť 4.8).

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

U pacientov, ktorí dostávali meropeném, boli hlásené závažné kožné nežiaduce reakcie (*Severe Cutaneous Adverse Reactions*, SCAR), ako je Stevensov-Johnsonov syndróm (SJS), toxická epidermálna nekrolýza (TEN), lieková reakcia s eozinofiíou a systémovými príznakmi (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*, DRESS), multiformný erytém (EM) a akútna generalizovaná exantematózná pustulóza (AGEP) (pozri časť 4.8). Ak sa objavia prejavy a príznaky, ktoré svedčia o týchto reakciách, meropeném sa má okamžite vysadiť a má sa zvážiť iná alternatívna liečba.

Kolitída spojená s antibiotickou liečbou

Kolitída spojená s antibiotickou liečbou a pseudomembránová kolitída sa hlásila takmer pri všetkých antibiotikách, vrátane meropenému, a môže mať rozsah závažnosti od miernej až po život ohrozujúcu. Preto je dôležité zvážiť túto diagnózu u pacientov s hnačkou počas alebo následne po podaní meropenému (pozri časť 4.8). Má sa zvážiť ukončenie liečby meropenémom a podanie špecifickej liečby infekcie vyvolanej *Clostridioides difficile*. Lieky inhibujúce peristaltiku sa nemajú podávať.

Záchvaty

Počas liečby karbapenémami, vrátane meropenému, boli zriedkavo hlásené záchvaty (pozri časť 4.8).

Rabdomyolýza

Rabdomyolýza bola hlásená pri použití meropenému. Ak sa objavia prejavy a príznaky rabdomyolýzy, podávanie meropenému sa má ukončiť a má sa začať vhodná liečba (pozri časť 4.8).

Poškodenie pečene indukované liekom (*Drug-Induced Liver Injury*, DILI)

Počas liečby meropenémom sa má dôsledne sledovať funkcia pečene z dôvodu rizika DILI (pozri časť 4.8). **Ak sa vyskytne závažné DILI, má sa zvážiť prerušenie liečby, ak je to klinicky vhodné. S liečbou meropenémom sa môže opätovne začať, len ak sa to považuje za nevyhnutné.**

Použitie u pacientov s ochorením pečene: u pacientov s už prítomnými poruchami pečene sa má počas liečby meropenémom sledovať funkcia pečene. Nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časť 4.2).

Coombsov test

Počas liečby meropenémom sa môže objaviť pozitívny výsledok priameho alebo nepriameho Coombsovho testu.

Súbežné použitie kyseliny valproovej/valproátu sodného/valpromidu

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

Meropenem SaneXcel obsahuje sodík

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

Meropenem SaneXcel 1 000 mg: Tento liek obsahuje 92 mg sodíka v 1 000 mg dávke, čo zodpovedá 4,6 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

Má sa to vziať do úvahy u pacientov na diéte s kontrolovaným obsahom sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Probenecid

Okrem štúdie s probenecidom sa neuskutočnili žiadne špecifické interakčné štúdie. Probenecid súťaží s meropenémom o aktívnu tubulárnu sekréciu, a tým inhibuje renálnu exkréciu meropenému, čo má za následok predĺženie eliminačného polčasu a zvýšenie plazmatickej koncentrácie meropenému. Pri súbežnom podávaní probenecidu s meropenémom je potrebná opatrnosť.

Kyselina valproová

Pri súbežnom podávaní kyseliny valproovej a karbapenémových antibiotík sa hlásilo zníženie hladín kyseliny valproovej v krvi o 60 – 100 % počas približne dvoch dní. Vzhľadom na rýchly nástup a rozsah zníženia sa súbežné podávanie kyseliny valproovej s karbapenémami nepovažuje za zvládnuťelné, a preto je potrebné sa mu vyhnúť (pozri časť 4.4).

Perorálne antikoagulancia

Súbežné podávanie antibiotík s warfarínom môže zvýšiť jeho antikoagulačný účinok. Bolo hlásených veľa prípadov zvýšenia antikoagulačného účinku perorálne podávaných antikoagulancií vrátane warfarínu u pacientov, ktorí súbežne dostávali antibiotiká. Riziko sa môže líšiť v závislosti od typu infekcie, veku a celkového stavu pacienta, takže podiel antibiotika na zvýšenie medzinárodného normalizovaného pomeru (*International Normalised Ratio*, INR) je ťažké posúdiť. Počas súbežného podávania antibiotík a perorálneho antikoagulancia a krátko po jeho ukončení sa odporúča časté sledovanie INR.

Potenciálny účinok meropenému na väzbu iných liekov na bielkoviny alebo na ich metabolizmus sa neskúmal. Väzba na bielkoviny je však taká nízka, že sa na základe tohto mechanizmu neočakávajú interakcie s inými liečivami.

Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii alebo je iba obmedzené množstvo údajov o použití meropenému u gravidných žien. Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame škodlivé účinky z hľadiska reprodukčnej toxicity (pozri časť 5.3).

Ako preventívne opatrenie je vhodnejšie vyhnúť sa užívaniu meropenému počas gravidity.

Dojčenie

Bolo hlásené, že malé množstvá meropenému sa vylučujú do ľudského mlieka. Meropeném sa nemá používať u dojčiacich žien, pokiaľ potenciálny prínos pre matku neprevýši potenciálne riziko pre dieťa.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pri vedení vozidiel alebo obsluhu strojov sa má však vziať do úvahy, že pri liečbe meropenémom boli hlásené bolesti hlavy, halucinácie a kŕče.

4.8 Nežiaduce účinky

V rámci analýzy údajov u 4 872 pacientov s 5 026 expozíciami liečbe meropenémom 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 %). Najčastejšie hlásenými laboratórnymi testami zistenými nežiaducimi udalosťami súvisiacimi s meropenémom boli trombocytoza (1,6 %)

a zvýšenie hladiny pečeňových enzýmov (1,5 – 4,3 %).

V tabuľke nižšie sú všetky nežiaduce reakcie uvedené podľa tried orgánových systémov a frekvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$) a neznáme (frekvencia sa nedá odhadnúť z dostupných údajov). V rámci každej skupiny frekvencie sú nežiaduce účinky zoradené podľa klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 1

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduca udalosť
Infekcie a nákazy	menej časté	orálna a vaginálna kandidóza
Poruchy krvi a lymfatického systému	časté	trombocytémia
	menej časté	eozinofília, trombocytopénia, leukopénia, neutropénia, agranulocytóza, hemolytická anémia
Poruchy imunitného systému	menej časté	angioedém, anafylaxia (pozri časti 4.3 a 4.4)
Poruchy nervového systému	časté	bolesť hlavy
	menej časté	parestézia
	zriedkavé	záchvaty (pozri časť 4.4)
Poruchy gastrointestinálneho traktu	časté	hnačka, vracanie, nauzea, bolesť brucha
	menej časté	kolitída súvisiaca s antibiotikami (pozri časť 4.4)
Poruchy pečene a žlčových ciest	časté	zvýšená hladina aminotransferáz, zvýšená hladina alkalickkej fosfatázy v krvi, zvýšenie hladiny laktátdehydrogenázy v krvi
	menej časté	zvýšený bilirubín v krvi, liekom indukované poškodenie pečene*
Psychiatrické poruchy	zriedkavé	delírium
Poruchy metabolizmu a výživy	menej časté	hypokaliémia
Poruchy kože a podkožného tkaniva	časté	vyrážka, pruritus
	menej časté	žihľavka, toxická epidermálna nekrolýza, Stevensov-Johnsonov syndróm, multiformný erytém (pozri časť 4.4)
	neznáme	liekmi vyvolaná reakcia s eozinofiliou a systémovými príznakmi (DRESS syndróm), akútna generalizovaná exantematózna pustulóza (pozri časť 4.4)
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	neznáme	rabdomyolýza
Poruchy obličiek a močových ciest	menej časté	zvýšenie hladiny kreatinínu v krvi, zvýšenie hladiny močoviny v krvi
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	časté	zápal, bolesť
	menej časté	tromboflebitída, bolesť v mieste podania injekcie

* DILI zahŕňa hepatitídu a zlyhanie pečene.

Kounisov syndróm

Pri použití iných betalaktámových antibiotík boli hlásené prípady akútneho koronárneho syndrómu spojeného s alergickou reakciou (Kounisov syndróm) (pozri časť 4.4).

Pediatrická populácia

Meropeném je schválený na použitie u detí vo veku od 3 mesiacov. Na základe obmedzených dostupných údajov neexistuje dôkaz o zvýšenom riziku akejkoľvek nežiaducej reakcie na liek u detí. Všetky prijaté hlásenia sú konzistentné s prípadmi pozorovanými u dospelých.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Relatívne predávkovanie je možné u pacientov s poruchou funkcie obličiek, ak nie je dávka upravená tak, ako je uvedené v časti 4.2. Obmedzené skúsenosti po uvedení lieku na trh naznačujú, že ak sa v dôsledku predávkovania vyskytnú nežiaduce reakcie, sú zhodné s profilom nežiaducich reakcií opísaným v časti 4.8, sú spravidla mierne a po vysadení lieku alebo znížení dávky ustúpia. Má sa zvážiť symptomatická liečba.

U osôb s normálnou funkciou obličiek dochádza k rýchlej eliminácii obličkami. Meropeném a jeho metabolit je možné odstrániť hemodialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanizmus účinku

Meropeném dosahuje svoju baktericídnu aktivitu inhibíciou syntézy bunkovej steny grampozitívnych a gramnegatívnych baktérií väzbou na proteíny viažuce penicilín (*penicillin-binding proteins*, PBP).

Farmakokinetický/farmakodynamický (FK/FD) vzťah

Podobne ako pri iných betalaktámových antibiotikách sa ukázalo, že čas, kedy koncentrácie meropenému presahujú minimálne inhibičné koncentrácie (MIC) ($t > MIC$), najlepšie koreluje s účinnosťou. V predklinických modeloch preukázal meropeném aktivitu, keď plazmatické koncentrácie presiahli MIC infekčného mikroorganizmu po dobu približne 40 % dávkovacieho intervalu. Táto cieľová hodnota nebola klinicky potvrdená.

Mechanizmus rezistencie

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

V Európskej únii boli hlásené lokálne ohniská infekcií spôsobených baktériami rezistentnými na karbapeném.

Medzi meropenémom a skupinami liečiv ako sú chinolóny, aminoglykozidy, makrolidy a tetracyklíny neexistuje skrížená rezistencia cieľových mikroorganizmov. Baktérie však môžu vykazovať rezistenciu na viac ako na jednu skupinu antibiotík, ak rezistencia vznikla na podklade nepriepustnosti a/alebo efluxnej pumpy (pump).

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

Prevalencia získanej rezistencie sa môže u vybraných druhov líšiť geograficky a v čase, a preto je žiaduce získať miestne informácie o rezistencii, obzvlášť pri liečbe závažných infekcií. Podľa potreby sa má vyžiadať stanovisko odborníka, ak je miestna prevalencia rezistencie taká, že prínos lieku je prinajmenšom pri niektorých typoch infekcií sporný.

Nasledujúci zoznam patogénov je odvodený z klinických skúseností a terapeutických odporúčaní.

Bežne citlivé druhy

Grampozitívne aeróby

Enterococcus faecalis^s

Staphylococcus aureus (citlivý na meticilín)^t

Staphylococcus spp. (citlivé na meticilín) vrátane *Staphylococcus epidermidis*

Streptococcus agalactiae (skupina B)

skupina *Streptococcus anginosus* (streptokoky skupiny G, SAG)

Streptococcus pneumoniae

Streptococcus pyogenes (skupina A)

Gramnegatívne aeróby

Citrobacter freundii

Citrobacter koseri

Klebsiella aerogenes

Enterobacter cloacae

Escherichia coli

Haemophilus influenzae

Klebsiella oxytoca

Klebsiella pneumoniae

Morganella morganii

Neisseria meningitidis

Proteus mirabilis

Proteus vulgaris

Serratia marcescens

Grampozitívne anaeróby

Clostridium perfringens

Peptoniphilus asaccharolyticus

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

Gramnegatívne anaeróby

Bacteroides caccae

skupina *Bacteroides fragilis*

Prevotella bivia

Prevotella disiens

Druhy, pri ktorých môže byť získaná rezistencia problémom

Grampozitívne aeróby

Enterococcus faecium^{s†}

Gramnegatívne aeróby

Acinetobacter spp.

Burkholderia cepacia
Pseudomonas aeruginosa

Prirodzene rezistentné mikroorganizmy

Gramnegatívne aeróby

Stenotrophomonas maltophilia
Legionella spp.

Iné mikroorganizmy

Chlamydophila pneumoniae
Chlamydophila psittaci
Coxiella burnetii
Mycoplasma pneumoniae

[§] Druhy vykazujúce prirodzenú strednú citlivosť.

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

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

Sopľavka a melioidóza: Použitie meropenému u ľudí sa zakladá na *in vitro* údajoch o citlivosti u *B. mallei* a *B. pseudomallei* a na obmedzených údajoch u ľudí. Ošetrojúci lekári sa majú riadiť národnými a/alebo medzinárodnými schválenými dokumentmi týkajúcimi sa liečby sopľavky a melioidózy.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Priemerný plazmatický polčas u zdravých osôb je približne 1 hodina, priemerný distribučný objem je približne 0,25 l/kg (11 – 27 l) a priemerný klírens je 287 ml/min pri dávke 250 mg s poklesom na 205 ml/min pri dávke 2 g. Po podaní dávok 500, 1 000 a 2 000 mg vo forme infúzie trvajúcej 30 minút sa dosiahnu priemerné hodnoty C_{max} približne 23, 49 a 115 µg/ml, v uvedenom poradí, čo zodpovedá hodnotám AUC 39,3; 62,3 a 153 µg.h/ml, v uvedenom poradí. Hodnoty C_{max} po infúzii trvajúcej 5 minút sú 52 a 112 µg/ml po dávkach 500 a 1 000 mg v uvedenom poradí. Pri podávaní opakovaných dávok v 8-hodinových intervaloch nedochádza u osôb s normálnou funkciou obličiek ku kumulácii meropenému.

V štúdií s 12 pacientmi, ktorým bol po chirurgickom zákroku podávaný meropeném v dávke 1 000 mg v 8-hodinových intervaloch z dôvodu intraabdominálnych infekcií, boli hodnoty C_{max} a polčas porovnateľné s hodnotami u zdravých osôb, zaznamenal sa však vyšší distribučný objem 27 l.

Distribúcia

Priemerná väzba meropenému na plazmatické bielkoviny bola približne 2 % a nezávisela od koncentrácie. Po rýchlom podaní (5 minút alebo menej) je farmakokinetika biexponenciálna, avšak po 30-minútovej infúzii je to oveľa menej zreteľné. Ukázalo sa, že meropeném dobre preniká do viacerých telesných tekutín a tkanív: vrátane pľúc, bronchiálneho sekrétu, žlče, cerebrospinálneho moku, gynekologických tkanív, kože, fascií, svalov a peritoneálnych exsudátov.

Biotransformácia

Meropeném sa metabolizuje hydrolýzou betalaktámového kruhu za vzniku mikrobiologicky neaktívneho metabolitu. Meropeném vykazuje *in vitro* zníženú citlivosť voči hydrolýze ľudskou dehydropeptidázou-I (DHP-I) v porovnaní s imipenémom a nie je potrebné súbežne podávať inhibitor DHP-I.

Eliminácia

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

Porucha funkcie obličiek

Porucha funkcie obličiek vedie k zvýšeniu AUC v plazme a dlhšiemu polčasu meropenému. AUC meropenému sa zvýšila 2,4-násobne u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek (CrCl 33 – 74 ml/min), 5-násobne u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (CrCl 4 – 23 ml/min) a 10-násobne u hemodialyzovaných pacientov (CrCl < 2 ml/min) v porovnaní so zdravými osobami (CrCl > 80 ml/min). AUC mikrobiologicky neaktívnych metabolitov s otvoreným kruhom bola tiež výrazne zvýšená 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 a hodnota klírensu počas hemodialýzy je približne 4-krát vyššia ako u pacientov s anúriou.

Porucha funkcie pečene

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

Dospelí pacienti

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

Pediatrická populácia

Farmakokinetika u dojčiat a detí s infekciou mala pri dávkach 10, 20 a 40 mg/kg hodnoty C_{max} približujúce sa hodnotám u dospelých po podaní dávok 500, 1 000 a 2 000 mg. Porovnanie preukázalo zhodu vo farmakokinetike medzi dávkami a polčasmi podobne ako u dospelých, s výnimkou najmladších pacientov (< 6 mesiacov $t_{1/2}$ 1,6 h). Priemerné hodnoty klírensu meropenému boli 5,8 ml/min/kg (6 – 12 rokov); 6,2 ml/min/kg (2 – 5 rokov); 5,3 ml/min/kg (6 – 23 mesiacov) 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 interindividuálne rozdiely sú výrazné.

Farmakokinetika meropenému u novorodencov vyžadujúcich antiinfekčnú liečbu 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 pri dávkovaní 20 mg/kg v 8-hodinových intervaloch sa dosiahlo 60 % $T > MIC$ pre *P. aeruginosa* u 95 % predčasne narodených a u 91 % donosených novorodencov.

Starší pacienti

Farmakokinetické štúdie u zdravých starších osôb (65 – 80 rokov) ukázali zníženie plazmatického klírensu, ktoré korelovalo s vekom súvisiacim znížením klírensu kreatinínu, a menšie zníženie extrarenálneho klírensu. U starších pacientov sa nevyžaduje žiadna úprava dávky, s výnimkou prípadov stredne ťažkej až ťažkej poruchy funkcie obličiek (pozri časť 4.2).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Štúdie na zvieratách preukázali, že meropeném je obličkami dobre tolerovaný. Histologický dôkaz poškodenia obličkových tubulov u myší a psov bol pozorovaný len pri dávkach 2 000 mg/kg a vyšších po jednorazovom podaní a u opíc pri dávke 500 mg/kg počas 7-dňovej štúdie.

Meropeném je všeobecne dobre tolerovaný centrálnym nervovým systémom. Účinky boli pozorované v štúdiách akútnej toxicity na hlodavcoch pri dávkach presahujúcich 1 000 mg/kg.

LD₅₀ pri intravenóznom podaní meropenému u hlodavcov je vyššia ako 2 000 mg/kg.

V štúdiách s opakovaným podávaním počas 6 mesiacov boli pozorované iba nepatrné účinky, vrátane zníženia parametrov erytrocytov u psov.

V konvenčnom súbore testov nebol zistený žiadny mutagénny potenciál ani žiadny dôkaz reprodukčnej toxicity vrátane teratogénneho potenciálu v štúdiách na potkanoch s dávkami do 750 mg/kg a na opiciach s dávkami do 360 mg/kg.

V predbežnej štúdii na opiciach sa pri dávke 500 mg/kg zaznamenal zvýšený výskyt potratov. U mladých jedincov v porovnaní s dospelými zvieratami sa nezistila žiadna zvýšená citlivosť na meropeném. Intravenózna lieková forma bola v štúdiách na zvieratách dobre tolerovaná.

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

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

uhličitan sodný

6.2 Inkompatibility

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

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

Chemická a fyzikálna stabilita po otvorení pred použitím bola preukázaná počas 1 hodiny pri teplote 25 °C.

Z mikrobiologického hľadiska, pokiaľ spôsob otvorenia/rekonštitúcie/riedenia nevylučuje riziko mikrobiálnej kontaminácie, sa má liek použiť ihneď. Ak sa nepoužije ihneď, za čas a podmienky uchovávania pred použitím zodpovedá používateľ. Neuchovávajte v chladničke.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte pri teplote do 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Injekčná liekovka z bezfarebného skla typu III uzavretá sivou gumovou zátkou a hliníkovým uzáverom s plastovým odnímateľným viečkom.

Meropenem SaneXcel 500 mg: fialové odnímateľné viečko

Meropenem SaneXcel 1 000 mg: sivé odnímateľné viečko

Liek sa dodáva v balení po 10 injekčných liekoviek.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Injekcia

Meropeném, ktorý sa má použiť na intravenóznú bolusovú injekciu, sa má rekonštituovať v sterilnej vode na injekcie. Množstvo tekutiny je uvedené v tabuľke nižšie:

Tabuľka rekonštitúcie

Dávka Meropenemu SaneXcel	Množstvo „vody na injekcie“	Koncentrácia
---------------------------	-----------------------------	--------------

	potrebné na rekonštitúciu	
500 mg	10 ml	50 mg/ml
1 g	20 ml	50 mg/ml
1,5 g	30 ml	50 mg/ml
2 g	40 ml	50 mg/ml

Infúzia

Na intravenóznú infúziu sa majú injekčné liekovky s meropenémom priamo rekonštituovať s 0,9 % infúznym roztokom chloridu sodného alebo s 5 % infúznym roztokom glukózy (koncentrácie infúzných roztokov meropenému sú v rozsahu od 1 mg/ml do 20 mg/ml).

Tabuľka rekonštitúcie

Dávka Meropenemu SaneXcel	Množstvo „0,9 % infúzneho roztoku NaCl“	Koncentrácia
500 mg	25 – 500 ml	20 – 1 mg/ml
1 g	50 – 1 000 ml	20 – 1 mg/ml
Dávka Meropenemu SaneXcel	Množstvo „5 % infúzneho roztoku glukózy“	Koncentrácia
500 mg	25 – 500 ml	20 – 1 mg/ml
1 g	50 – 1 000 ml	20 – 1 mg/ml

Každá injekčná liekovka je len na jednorazové použitie.

Pri príprave a podávaní roztoku sa majú používať štandardné aseptické techniky.

Roztok sa má pred použitím pretrepať.

Používajte iba číry a bezfarebný roztok, prakticky bez častíc.

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

J.J. Bishop Health a.s.
Rybná 682/14, Staré Město
110 00 Praha 1
Česká republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

Meropenem SaneXcel 500 mg: 15/0328/26-S
Meropenem SaneXcel 1 000 mg: 15/0329/26-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

08/2026