SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Meropenem AptaPharma 500 mg prášok na injekčný/infúzny roztok
Meropenem AptaPharma 1 000 mg prášok na injekčný/infúzny roztok
Meropenem AptaPharma 2 000 mg prášok na infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

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

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

Meropenem AptaPharma 2 000 mg
Každá injekčná liekovka obsahuje trihydrát meropenému čo zodpovedá 2 000 mg meropenému.

Pomocné látky so známym účinkom:
Každá injekčná liekovka lieku Meropenem AptaPharma 500 mg obsahuje 104 mg uhličitanu sodného, čo zodpovedá 45 mg sodíka (1,96 mmol).
Každá injekčná liekovka lieku Meropenem AptaPharma 1 000 mg obsahuje 208 mg uhličitanu sodného, čo zodpovedá 90 mg sodíka (3,92 mmol).
Každá liekovka lieku Meropenem AptaPharma 2 000 mg obsahuje 416 mg uhličitanu sodného, čo zodpovedá 180 mg (7,85 mmol) sodíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na injekčný/infúzny roztok.
Biely až svetložltý kryštalický prášok.
Roztok má pH v rozsahu 7,3 – 8,3.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Meropenem AptaPharma je indikovaný u dospelých a detí starších ako 3 mesiace na liečbu nasledujúcich infekcií (pozri časti 4.4 a 5.1):
- Závažná pneumónia, vrátane nozokomiálnej pneumónie a pneumónie spojenej s mechanickou ventiláciou pľúc
- Broncho-pulmonálne 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 AptaPharma sa môže používať v liečbe neutropenických pacientov s horúčkou, pri ktorej je podozrenie, že je spôsobená bakteriálnou infekciou.

Liečba pacientov s bakterémiou, ktorá sa objaví v súvislosti s ktoroukoľvek z vyššie uvedených infekcií alebo existuje podozrenie na takúto súvislosť.

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

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie
Tabuľky uvedené nižšie poskytujú všeobecné odporúčania pre dávkovanie.

Podávaná dávka meropenému a dĺžka liečby majú zohľadňovať typ liečenej infekcie, vrátane jej závažnosti, a klinickú odpoveď pacienta.

Pri liečbe niektorých typov infekcií, ako sú infekcie, ktoré sú vyvolané menej citlivými bakteriálnymi druhmi (napr. *Enterobacterales*, *Pseudomonas aeruginosa* alebo *Acinetobacter spp*.), alebo veľmi závažné infekcie, môže byť zvlášť vhodná dávka až do 2 000 mg trikrát denne u dospelých a dospievajúcich a dávka až do 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**
Závažná pneumónia, vrátane nozokomiálnej pneumónie a pneumónie spojenej s mechanickou ventiláciou pľúc	500 mg alebo 1 000 mg
Broncho-pulmonálne infekcie pri cystickej fibróze	2 000 mg
Komplikované infekcie močových ciest	500 mg alebo 1 000 mg
Komplikované intraabdominálne infekcie	500 mg alebo 1 000mg
Pôrodné a popôrodné infekcie	500 mg alebo 1 000 mg
Komplikované infekcie kože a mäkkých tkanív	500 mg alebo 1 000 mg
Akútna bakteriálna meningitída	2 000 mg
Liečba neutropenických pacientov s horúčkou	1 000 mg

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

Prípadne sa dávky do 1 000 mg môžu podávať formou intravenóznej bolusovej injekcie trvajúcej približne 5 minút. Existujú iba obmedzené údaje o bezpečnosti podporujúce podanie 2 000 mg formou intravenóznej bolusovej injekcie u dospelých.

Porucha funkcie obličiek
Dávka pre dospelých a dospievajúcich s klírensom kreatinínu nižším ako 51 ml/min sa má upraviť podľa pokynov uvedených nižšie. Dostupné sú obmedzené údaje podporujúce podávanie týchto upravených dávok pre jednotkovú dávku 2 000 mg.

Klírens kreatinínu (ml/min)	**Dávka** (na základe "jednotkovej" dávky v rozmedzí od 500 mg alebo 1 000 mg alebo 2 000 mg, 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 odstraňovaný hemodialýzou a hemofiltráciou. Požadovaná dávka sa má podať po ukončení cyklu hemodialýzy.

Pre peritoneálne dialyzovaných pacientov nie je stanovené žiadne odporúčanie dávkovania.

Porucha funkcie pečene
U pacientov s poruchou funkcie pečene nie je potrebná žiadna úprava dávkovania (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 nebola stanovená a nebol zistený optimálny dávkovací režim. Avšak, obmedzené farmakokinetické údaje naznačujú, že vhodnou dávkou môže byť 20 mg/kg každých 8 hodín (pozri časť 5.2).

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

Odporúčané dávkovacie režimy uvádza tabuľka nižšie:

Infekcia	**Dávka podávaná každých 8 hodín**
Závažná pneumónia, vrátane nozokomiálnej pneumónie a pneumónie spojenej s mechanickou ventiláciou pľúc	10 alebo 20 mg/kg
Broncho-pulmonálne infekcie pri cystickej fibróze	40 mg/kg
Komplikované infekcie močových ciest	10 alebo 20 mg/kg
Komplikované intraabdominálne infekcie	10 alebo 20 mg/kg
Pôrodné a popôrodné 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 podať dávka ako u dospelých.
Nie sú žiadne skúsenosti u detí s poruchou funkcie obličiek.

Spôsob podávania

Meropeném sa zvyčajne podáva formou intravenóznej infúzie trvajúcej 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 intravenóznej bolusovej injekcie trvajúcej približne 5 minút. Existujú iba obmedzené údaje o bezpečnosti podporujúce podanie dávky 40 mg/kg formou intravenóznej bolusovej injekcie u detí.

Liek po rekonštitúcii je číry bezfarebný až žltý roztok.

Pokyny na rekonštitúciu/riedenie 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 iné karbapenémové antibiotikum.

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

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

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

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

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

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

Ak sa objaví závažná alergická reakcia, musí sa podávanie lieku prerušiť a prijať vhodné opatrenia.
U pacientov, ktorí dostávali meropeném, boli hlásené závažné kožné nežiaduce reakcie (SCAR), ako je Stevensov-Johnsonov syndróm (SJS), toxická epidermálna nekrolýza (TEN), lieková reakcia s eozinofíliou a systémovými príznakmi (DRESS), multiformný erytém (EM) a akútna generalizovaná exantémová pustulóza (AGEP) (pozri časť 4.8). Ak sa objavia príznaky a symptómy, ktoré svedčia o týchto reakciách, meropeném sa musí okamžite vysadiť a má sa zvážiť iná možná liečba.
Pri iných beta-laktámových antibiotikách boli hlásené reakcie z precitlivenosti, z ktorých sa vyvinul Kounisov syndróm (akútny alergický spazmus koronárnej artérie, ktorý môže viesť k infarktu myokardu, pozri časť 4.8).

Kolitída v dôsledku antibiotickej liečby
Kolitída v dôsledku antibiotickej terapie a pseudomembranózna kolitída sa vyskytla 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 výskytom hnačky počas alebo následne po podaní meropenému (pozri časť 4.8). Je potrebné zvážiť ukončenie liečby meropenémom a podanie špecifickej liečby infekcie vyvolanej *Clostridium difficile*. Lieky inhibujúce peristaltiku sa nemajú podávať.

Záchvaty
Počas liečby karbapenémami, vrátane meropenému, sa zriedkavo vyskytli záchvaty kŕčov (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 zvážiť prerušenie liečby ako klinicky vhodný postup. S liečbou meropenémom sa má opätovne začať, len ak sa považuje za nutnú.

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

Sérokonverzia priameho antiglobulínového testu (Coombsov test)
Počas liečby meropenémom môže vzniknúť pozitívny priamy alebo nepriamy Coombsov test.

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

Meropenem AptaPharma obsahuje sodík.
Meropenem AptaPharma 500 mg: Tento liek obsahuje 45 mg sodíka v jednej injekčnej liekovke, čo zodpovedá 2,3 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

Meropenem AptaPharma 1 000 mg: Tento liek obsahuje 90 mg sodíka v jednej injekčnej liekovke, čo zodpovedá 4,5 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

Meropenem AptaPharma 2 000 mg:Tento liek obsahuje 180 mg sodíka v jednej injekčnej liekovke, čo zodpovedá 9,0 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu. Maximálna denná dávka tohto lieku zodpovedá 27 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu sodíka.
Meropenem AptaPharma 2 000 mg je považovaný za liek s vysokým obsahom sodíka. Je treba to vziať do úvahy najmä u pacientov na diéte s nízkym obsahom soli.

4.5 Liekové a iné interakcie

Okrem štúdie s probenecidom sa neuskutočnili žiadne špecifické interakčné štúdie.

Probenecid súťaží s meropenémom o aktívnu tubulárnu sekréciu, a tým spomaľuje vylučovanie meropenému obličkami, čo sa prejavuje zvýšením eliminačného polčasu a plazmatickej koncentrácie meropenému. Ak sa probenecid podáva súbežne s meropenémom, je potrebná opatrnosť.

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

Pri súbežnom používaní kyseliny valproovej a karbapenémových antiobiotík sa vyskytlo 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/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 hlásených mnoho prípadov 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 podiel antibiotika na zvýšení medzinárodného normalizovaného pomeru (INR) je ťažké posúdiť. Odporúča sa časté sledovanie INR počas súbežného podávania antibiotík a perorálneho antikoagulancia a krátko po ňom.

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).
Preventívnym opatrením je vyhnúť sa 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 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

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

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu
Z hodnotení 4872 pacientov s 5026 liečebnými expozíciami meropenémom boli najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami súvisiacimi s meropenémom: hnačka (2,3 %), vyrážka (1,4 %), nauzea/vracanie (1,4 %) a zápal v mieste podania injekcie (1,1 %). Najčastejšie hlásenými laboratórne zistenými nežiaducimi účinkami súvisiacim s meropenémom boli trombocytóza (1,6 %) a zvýšenie hladiny pečeňových enzýmov (1,5 - 4,3 %).

Tabuľkový prehľad rizika nežiaducich účinkov
V tabuľke nižšie sú uvedené všetky nežiaduce účinky zoradené podľa triedy orgánových systémov a frekvencie: veľmi časté (≥ 1/10), časté ≥ 1/100 až < 1/10), menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100), zriedkavé (≥ 1/10 000 až <1/1 000), veľmi zriedkavé (< 1/10 000) a neznáme (z dostupných údajov). V rámci každej skupiny frekvencie sú nežiaduce účinky zoradené podľa klesajúcej závažnosti.

Tabuľka č. 1

Trieda orgánových systémov	**Frekvencia**	**Nežiaduci účinok**
Infekcie a nákazy	Menej časté	orálna a vaginálna kandidóza
Poruchy krvi a lymfatického systému	Časté	trombocytémia
	Menej časté	eozinofília, trombocytopénia, leukopénia, neutropénia, agranulocytóza, hemolytická anémia
Poruchy imunitného systému	Menej časté	angioedém, anafylaxia (pozri časti 4.3 a 4.4)
Poruchy metabolizmu a výživy	Menej časté	hypokaliémia
Psychické poruchy	Zriedkavé	delírium
Poruchy nervového systému	Časté	bolesť hlavy
	Menej časté	parestézia
	Zriedkavé	kŕče (pozri časť 4.4)
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Časté	hnačka, vracanie, nauzea, abdominálna bolesť
	Menej časté	kolitída súvisiaca s antibiotikami (pozri časť 4.4)
Poruchy pečene a žlčových ciest	Časté	zvýšenie hladiny transamináz, zvýšenie hladiny alkalickej fosfatázy v krvi, zvýšenie hladiny laktátdehydrogenázy v krvi
	Menej časté	zvýšenie koncentrácie bilirubínu v krvi, liekom indukované poškodenie pečene[1]
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté	vyrážka, svrbenie
	Menej časté	žihľavka, toxická epidermálna nekrolýza, Stevensov-Johnsonov syndróm, multiformný erytém (pozri časť 4.4)
	Neznáme	liekmi vyvolaná reakcia s eozinofíliou a systémovými príznakmi (DRESS), akútna

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

[1] *DILI zahŕňa hepatitídu a zlyhanie pečene.*

Popis vybraných nežiaducich reakcií
Kounisov syndróm
Pri iných betalaktámových antibiotikách bol hlásený akútny koronárny syndróm spojený s alergickou reakciou (Kounisov syndróm) (pozri časť 4.4).

Pediatrická populácia
Meropenem AptaPharma je schválený na použitie u detí vo veku od 3 mesiacov. Neexistuje dôkaz o zvýšenom riziku akéhokoľvek nežiaduceho účinku u detí na základe obmedzených dostupných údajov. Všetky obdržané 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 podávaná 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, majú spravidla ľahký priebeh a po vysadení lieku alebo znížení dávky vymiznú. Je potrebné zvážiť symptomatickú liečbu.

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

Meropeném a jeho metabolit je možné odstrániť hemodialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

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

Farmakokinetický/farmakodynamický (PK/PD) vzťah
Podobne ako v prípade iných betalaktámových antibiotík sa ukázalo, že čas, kedy plazmatické koncentrácie meropenému presahujú minimálnu inhibičnú koncentráciu (T > MIC), najlepšie koreluje s účinnosťou. V predklinických modeloch meropeném preukázal aktivitu, keď plazmatické koncentrácie presiahli MIC infekčných mikroorganizmov v rozmedzí približne 40 % dávkovacieho intervalu. Tento cieľ nebol klinicky potvrdený.

Mechanizmus rezistencie

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

V Európskej únii boli hlásené lokalizované 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 (púmp).

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 u vybraných druhoch môže kolísať v závislosti od geografickej polohy a času a je potrebné získať lokálne informácie o rezistencii, najmä pri liečbe ťažkých infekcií. Ak je lokálna prevalencia rezistencie taká, že prospešnosť liečiva je prinajmenšom u niektorých typov infekcií otázna, je potrebné si vyžiadať stanovisko odborníka.

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

Bežne citlivé druhy

Grampozitívne aeróby
Enterococcus faecalis[$]
Staphylococcus aureus (citlivé na meticilín) [£]
Staphylococcus species (citlivé na meticilín) vrátane *Staphylococcus epidermidis*
Streptococcus agalactiae (skupina B)
skupina *Streptococcus milleri (S. anginosus, S. constellatus* a *S. intermedius)*
Streptococcus pneumoniae
Streptococcus pyogenes (skupina A)

Gramnegatívne aeróby
Citrobacter freudii
Citrobacter koseri
Enterobacter aerogenes
Enterobacter cloacae
Escherichia coli
Haemophilus influenzae
Klebsiella oxytoca
Klebsiella pneumoniae
Morganella morganii
Neisseria meningitidis
Proteus mirabilis
Proteus vulgaris
Serratia marcescens
Grampozitívne anaeróby
Clostridium perfringens
Peptoniphilus asaccharolyticus
rod *Peptostreptococcus* (vrátane *P. micros, P anaerobius, P. magnus*)

Gramnegatívne anaeróby

Bacteroides caccae
skupina *Bacteroides fragilis*
Prevotella bivia
Prevotella disiens

Druhy, pri ktorých môže byť získaná rezistencia problémom

Grampozitívne aeróby
Enterococcus faecium$†

Gramnegatívne aeróby
rod *Acinetobacter*
Burkholderia cepacia
Pseudomonas aeruginosa

Prirodzene rezistentné mikroorganizmy

Gramnegatívne aeróby
Stenotrophomonas maltophilia
rod *Legionella*

Iné mikroorganizmy
Chlamydophila pneumoniae
Chlamydophila psittaci
Coxiella burnetii
Mycoplasma pneumoniae

$ Kmene vykazujúce prirodzenú intermediárnu citlivosť
£ Všetky stafylokoky rezistentné na meticilín sú rezistentné na meropeném
† Miera rezistencie > 50 % v jednej alebo viacerých krajinách EÚ

Sopľavka a melioidóza: Použitie meropenému u ľudí sa zakladá na údajoch o *in vitro* citlivosti *Burkholderia mallei* a *Burkholderia pseudomalei* a na obmedzených údajoch u ľudí. Ošetrujúci lekári sa majú riadiť národnými a/alebo medzinárodnými schválenými dokumentmi, ktoré sa týkajú liečby sopľavky a melioidózy.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Priemerný plazmatický polčas u zdravých jedincov je približne 1 hodina, priemerný distribučný objem je približne 0,25 l/kg (11 - 27 l) a priemerný klírens je 287 ml/min pri dávke 250 mg s poklesom na 205 ml/min pri dávke 2 000 mg. Dávkami 500, 1 000 a 2 000 mg pri infúznom podaní v trvaní 30 minút sa dosiahnu priemerné hodnoty C_{max} približne 23, 49 a 115 µg /ml, čo v tomto poradí zodpovedá hodnotám AUC 39,3; 62,3 a 153 µg.h /ml. 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 štúdii s 12 pacientmi, ktorým bol po chirurgickom zákroku podávaný meropeném 1 000 mg v 8-hodinových intervaloch z dôvodu intraabdominálnych infekcií, boli hodnoty C_{max} a polčas porovnateľné ako u zdravých osôb, zaznamenal sa však vyšší distribučný objem 27 l.

Distribúcia
Priemerná väzba meropenému na plazmatické bielkoviny bola približne 2 % a nezávisela od koncentrácie. Po rýchlom podaní (5 minút alebo menej) je farmakokinetika biexponenciálna, ale 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 na hydrolýzu ľudskou dehydropeptidázou-I (DHP-I) v porovnaní s imipenémom a nie je potrebné súčasne podávať inhibítor DHP-I.

Eliminácia
Meropeném sa primárne vylučuje nezmenený obličkami; približne 70 % (50-75 %) dávky sa v nezmenej 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 prechádza tak filtráciou ako aj tubulárnou sekréciou.

Porucha funkcie obličiek
Porucha funkcie obličiek spôsobuje zvýšenú AUC v plazme a dlhší polčas meropemény. AUC meropenému sa zvýšila 2,4-násobne u pacientov so stredne ťažkou poruchou renálnej funkcie (CrCl 33 - 74 ml/min), 5-násobne u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (CrCl 4 - 23 ml/min) a 10- násobne u hemodialyzovaných pacientov (CrCl <2 ml/min) v porovnaní so zdravými osobami (CrCl > 80 ml/min). AUC mikrobiologicky neaktívnych metabolitov s otvoreným kruhom bola tiež výrazne 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 odstrániteľný hemodialýzou a hodnota klírensu počas hemodialýzy je približne 4-krát vyššia ako u anurických pacientov.

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

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

Pediatrickí pacienti
Farmakokinetika u dojčiat a detí s infekciou mala pri dávkach 10, 20 a 40 mg/kg hodnoty C_{max} približujúce sa hodnotám u dospelých po dávkach 500, 1 000 a 2 000 mg. Porovnanie poukázalo na zhodu vo farmakokinetike medzi dávkami a polčasmi podobne ako u dospelých, s výnimkou najmladších pacientov (<6 mesiacov $t_{½}$ 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 individuálne rozdiely medzi jedincami sú výrazné.

Farmakokinetika meropenému u novorodencov, u ktorých sa vyžaduje antiinfekčná liečba, sa prejavila vyšším klírensom u novorodencov s vyšším chronologickým alebo gestačným vekom s celkovým priemerným polčasom 2,9 hodín. Simulácia Monte Carlo na základe populačného FK modelu ukázala, že dávkovací režim s dávkou 20 mg/kg v 8-hodinových intervaloch dosiahol hodnotu 60 % T>MIC pre *P. aeruginosa* u 95 % predčasne narodených a u 91 % riadne donosených novorodencov.

Starší pacienti
Farmakokinetické štúdie u zdravých starších osôb (65-80 rokov) poukázali na zníženie klírensu v plazme, čo zodpovedalo zníženiu klírensu kreatinínu v súvislosti s vekom a menšiemu poklesu

nerenálneho klírensu. U starších pacientov sa nevyžaduje žiadna úprava dávky s výnimkou stredne ťažkej až ťažkej poruchy funkcie obličiek (pozri časť 4.2).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Štúdie na zvieratách preukázali, že meropeném je dobre tolerovaný obličkami. Histologický dôkaz renálneho tubulárneho poškodenia u myší a psov bol zistený len pri dávkach 2 000 mg/kg a viac po jednorazovom podaní a u opíc pri 500 mg/kg počas 7-dňového skúšania.

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

LD_{50} pri intravenóznej dávke meropenému u hlodavcov je vyššia ako 2 000 mg/kg.

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

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

Nebol zistený žiadny dôkaz zvýšenej citlivosti na meropeném u mladých zvierat v porovnaní s dospelými. Intravenózna lieková forma bola pri skúšaniach 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

Meropenem AptaPharma 500 mg: 4 roky
Meropenem AptaPharma 1000 mg: 4 roky
Meropenem AptaPharma 2000 mg: 3 roky

Po rekonštitúcii:
Podanie intravenóznej bolusovej injekcie
Roztok na bolusovú injekciu sa pripraví rozpustením lieku v sterilnej vode na injekcie na konečnú koncentráciu 50 mg/ml.

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

Z mikrobiologického hľadiska, pokiaľ metóda otvorenia/rekonštitúcie/riedenia nevylúči riziko mikrobiálnej kontaminácie, sa má liek použiť okamžite.

Ak sa nepoužije okamžite, za čas a podmienky uchovávania pripraveného lieku je zodpovedný používateľ.

Podanie intravenóznej infúzie
Infúzny roztok sa pripraví rozpustením lieku buď v infúznom roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) alebo v infúznom roztoku glukózy (dextrózy) 50 mg/ml (5%) na konečnú koncentráciu 1 až 20 mg/ml.

Meropenem AptaPharma 500 mg:
Chemická a fyzikálna stabilita infúzneho roztoku pripraveného s použitím 0,9 % infúzneho roztoku chloridu sodného bola preukázaná počas 6 hodín pri teplote do 25 °C alebo 24 hodín v chladničke (2 - 8 °C).

Meropenem AptaPharma 1000 mg:
Chemická a fyzikálna stabilita infúzneho roztoku pripraveného s použitím 0,9 % infúzneho roztoku chloridu sodného bola preukázaná počas 6 hodín pri teplote do 25 °C alebo 24 hodín v chladničke (2 - 8 °C).

Meropenem AptaPharma 2000 mg:
Chemická a fyzikálna stabilita infúzneho roztoku pripraveného s použitím 0,9 % infúzneho roztoku chloridu sodného bola preukázaná počas 6 hodín pri teplote do 25 °C alebo 24 hodín v chladničke (2 - 8 °C).

Roztok lieku po rekonštitúcii roztokom glukózy (dextrózy) 50 mg/ml (5 %) sa má použiť okamžite.

Z mikrobiologického hľadiska, pokiaľ metóda otvárania/rekonštitúcie/riedenia nevylúči riziko mikrobiálnej kontaminácie, sa má liek použiť okamžite.

Ak sa nepoužije okamžite, za čas a podmienky uchovávania pripraveného lieku je zodpovedný používateľ.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.

Rekonštituovaný roztok neuchovávajte v mrazničke.

Podmienky uchovávania lieku po rekonštitúcii/riedení pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Meropenem AptaPharma 500 mg
Biely až svetložltý kryštalický prášok v 20 ml injekčnej liekovke z číreho bezfarebného skla typu III so zátkou (brómbutylová guma s priemerom 20 mm) a fialovým vyklápacím viečkom (z plastu a hliníka).

Meropenem AptaPharma 1 000 mg
Biely až svetložltý kryštalický prášok v 20 ml injekčnej liekovke z číreho bezfarebného skla typu III so zátkou (brómbutylová guma s priemerom 20 mm) a sivým vyklápacím viečkom (z plastu a hliníka).

Liek sa dodáva vo veľkostiach balenia obsahujúcich 1 alebo 10 injekčných liekoviek.
Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Meropenem AptaPharma 2 000 mg
Biely až svetložltý kryštalický prášok v 50 ml injekčnej liekovke z číreho skla typu I s brómbutylovou gumovou zátkou typu I so zeleným vyklápacím viečkom (vyrobeným z polypropylénu a hliníka).

Liek sa dodáva v balení obsahujúcom 6 injekčných liekoviek.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

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

Infúzia
Na intravenóznu infúziu môže byť injekčná liekovka s meropenémom priamo rekonštituovaná s infúznym roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) alebo s infúznym roztokom glukózy (dextrózy) 50 mg/ml (5 %) na dosiahnutie konečnej koncentrácie 1 až 20 mg/ml.

Každá injekčná liekovka je určená iba na jednorazové použitie.
Pri príprave a podávaní roztoku sa majú používať štandardné aseptické techniky.

Po rekonštitúcii je roztok číry bezfarebný až žltý.

Roztok treba pred použitím pretrepať. Roztoky sa majú pred podaním vizuálne skontrolovať, či neobsahujú častice a nezmenili farbu. Používať sa má len číry bezfarebný až žltý roztok bez častíc.

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Apta Medica Internacional d.o.o.
Likozarjeva ulica 6
1000 Ľubľana
Slovinsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Meropenem AptaPharma 500 mg prášok na injekčný/infúzny roztok: 15/0110/25-S
Meropenem AptaPharma 1 000 mg prášok na injekčný/infúzny roztok: 15/0111/25-S
Meropenem AptaPharma 2 000 mg prášok na infúzny roztok: 15/0112/25-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 14. apríl 2025

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

09/2026