

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Meropenem AGmed 1 g
prášok na injekčný/infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

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

Pomocná látka so známym účinkom:

Jedna injekčná liekovka obsahuje 208 mg uhličitanu sodného, čo zodpovedá približne 4,0 mekv (približne 90 mg) sodíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na injekčný/infúzny roztok.

Biely až svetložltý, kryštalický prášok bez viditeľných zhlukov.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Meropenem AGmed 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 spojenjej s mechanickou ventiláciou pľúc
- 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 AGmed sa môže používať v liečbe pacientov s neutropéniou s horúčkou, ktorá je pravdepodobne dôsledkom bakteriálnej infekcie.

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

Je potrebné vziať do úvahy oficiálne odporúčania o náležitom používaní antibiotík.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Tabuľky uvedené nižšie poskytujú všeobecné odporúčania na dávkovanie.

Podávaná dávka meropenému a dĺžka liečby má zohľadňovať typ infekcie, ktorá sa má liečiť vrátane jej závažnosti, a klinickú odpoveď pacienta.

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

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

Dospelí a dospievajúci

Infekcia	Dávka podávaná každých 8 hodín
Závažná pneumónia vrátane nozokomiálnej pneumónie a pneumónie spojennej s mechanickou ventiláciou pľúc	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 neutropéniou s horúčkou	1 g

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

Alternatívne sa dávky do 1 g môžu podávať formou intravenózneho bolusovej injekcie trvajúcej približne 5 minút. Dostupné sú limitované údaje o bezpečnosti podporujúce podávanie dávky 2 g formou intravenózneho bolusovej injekcie u dospelých.

Porucha funkcie obličiek

Dávka u dospelých pacientov a dospievajúcich 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.

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 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 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 u detí mladších ako 3 mesiace nebola stanovená a nebol zistený optimálny dávkovací 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 telesnou hmotnosťou do 50 kg

Odporúčané dávkovacie režimy sú uvedené v tabuľke nižšie:

Infekcia	Dávka podávaná každých 8 hodín
Závažná pneumónia vrátane nozokomiálnej pneumónie a pneumónie spojenej s mechanickou ventiláciou pľúc	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 neutropéniou s horúčkou	20 mg/kg

Deti s telesnou hmotnosťou nad 50 kg

Má sa použiť rovnaká dávka ako u dospelých.

Nie sú žiadne skúsenosti u detí s poruchou funkcie obličiek.

Spôsob podávania

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

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 ktorékoľvek iné karbapenémové antibiotikum.

Závažná precitlivenosť (napr. anafylaktická reakcia, závažné kožné reakcie) na iné typy betalaktámových antibiotík (napr. penicilíny alebo cefalosporíny).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

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

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

Rezistencia *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp. na penémy sa v Európskej únii líši. Odporúča sa, aby lekári, ktorí predpisujú liek, zvažili lokálnu prevalenciu rezistencie týchto baktérií na penémy.

Hypersenzitívne reakcie

Tak ako pri všetkých betalaktámových antibiotikách boli hlásené závažné a zriedkavo 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 na meropeném. Pred začatím liečby meropenémom je potrebné starostlivo zistiť predchádzajúce reakcie hypersenzitivity na betalaktámové antibiotiká.

Ak sa vyskytne závažná alergická reakcia, podávanie lieku 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 má sa zvážiť alternatívna liečba.

Kolitída v dôsledku antibiotickej liečby

Kolitída v dôsledku antibiotickej liečby 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 *Clostridioides difficile*. Lieky inhibujúce peristaltiku sa nemajú podávať.

Záchvaty

Počas liečby karbapenémami vrátane meropenému sa zriedkavo vyskytli záchvaty (pozri časť 4.8).

Monitorovanie funkcie pečene

Funkcia pečene sa má starostlivo monitorovať počas liečby meropenémom vzhľadom na riziko hepatálnej toxicity (hepatálna dysfunkcia s cholestázou a cytolýzou) (pozri časť 4.8).

Použitie u pacientov s poruchou funkcie pečene: u pacientov s už existujúcimi 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 AGmed obsahuje sodík

Tento liek obsahuje približne 90 mg sodíka v dávke 1,0 g, čo zodpovedá 4,5 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

4.5 Liekové a iné interakcie

Probenecid

Neuskutočnili sa špecifické skúšania týkajúce sa interakcií s inými liekmi ako s probenecidom. Probenecid súťaží s meropenémom o aktívnu tubulárnu sekréciu a tým spomaľuje vylučovanie meropenému obličkami, čo sa prejavuje predĺžením eliminačného polčasu a zvýšením plazmatickej koncentrácie meropenému. Je potrebná opatrnosť, ak sa probenecid súbežne podáva s meropenémom.

Kyselina valproová

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 o zvýšení antikoagulačného účinku perorálne podávaných antikoagulancií vrátane warfarínu u pacientov, ktorí súbežne užívali antibiotiká.

Riziko sa môže líšiť v závislosti od typu infekcie, veku a všeobecného stavu pacienta, takže vplyv antibiotika na INR (medzinárodný normalizovaný pomer, *International Normalised Ratio*) je ťažké posúdiť. Odporúča sa časté monitorovanie INR počas súbežného podávania antibiotík a perorálneho antikoagulancia a krátko po ňom.

Potenciálny účinok meropenému na väzbu iných liekov na bielkoviny alebo metabolizmus sa neskúmalo. Avšak, väzba na proteíny je tak malá, že na základe tohto mechanizmu sa neočakávajú žiadne interakcie s inými liečivami.

Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa uskutočnili iba 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 zaznamenané, že malé množstvo meropenému sa vylučuje do ľudského mlieka. Meropeném sa nemá používať u dojčiacich žien, pokiaľ potenciálny prínos pre ženu nepreváži 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 však má vziať do úvahy, že v súvislosti s meropenémom bola hlásená bolesť hlavy, parestézia a kŕče.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Pri zhodnotení 4 872 pacientov s 5 026 expozíciami liečbe meropenémom boli najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie súvisiace s meropenémom: hnačka (2,3 %), vyrážka (1,4 %), nauzea/vracanie (1,4 %) a zápal v mieste podania (1,1 %). Najčastejším hláseným laboratórnymi testami zisteným nežiaducim účinkom súvisiacim s meropenémom bola trombocytóza (1,6 %) a zvýšenie hladín pečeňových enzýmov (1,5 – 4,3 %).

Tabuľkový prehľad rizika nežiaducich reakcií

V tabuľke nižšie sú všetky nežiaduce reakcie uvedené podľa triedy 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 (z dostupných údajov). V rámci každej skupiny frekvencie sú nežiaduce účinky zoradené podľa klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 1

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduci účinok
Infekcie a nákazy	menej časté	perorálna a vaginálna kandidóza

Poruchy krvi a lymfatického systému	časté	trombocytemia
	menej časté	eozinofília, trombocytopenia, leukopénia, neutropénia, agranulocytóza, hemolytická anémia
Poruchy imunitného systému	menej časté	angioedém, anafylaxia (pozri časti 4.3 a 4.4)
Psychické poruchy	zriedkavé	delírium
Poruchy nervového systému	časté	bolesť hlavy
	menej časté	parestézia
	zriedkavé	záchvaty (pozri časť 4.4)
Poruchy gastrointestinálneho traktu	časté	hnačka, vracanie, nauzea, abdominálna bolesť
	menej časté	kolitída spojená s podávaním antibiotika (pozri časť 4.4)
Poruchy pečene a žlčových ciest	časté	zvýšenie hladín transamináz, zvýšenie hladiny alkalického fosfatázy v krvi, zvýšenie hladiny laktátdehydrogenázy v krvi
	menej časté	zvýšenie hladiny bilirubínu v krvi
Poruchy kože a podkožného tkaniva	časté	vyrážka, svrbenie
	menej časté	žihľavka, toxická epidermálna nekrolýza, Stevensov-Johnsonov syndróm, multiformný erytém (pozri časť 4.4)
	neznáme	reakcia na liek s eozinofiliou a systémovými príznakmi (DRESS syndróm), akútna generalizovaná exantémová pustulóza (pozri časť 4.4)
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

Pediatrická populácia

Meropeném 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 upravená tak, ako je uvedené v časti 4.2. Obmedzené skúsenosti po uvedení lieku na trh naznačujú, že prípadné nežiaduce reakcie v súvislosti s predávkovaním sú zhodné s profilom nežiaducich reakcií opísaným v časti 4.8, spravidla sú miernej závažnosti a po ukončení liečby alebo znížení dávky vymiznú. Má sa zvážiť 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 proteíny viažuce penicilín (PBP, *Penicillin Binding Proteins*).

Farmakokinetický/farmakodynamický (FK/FD) vzťah

Podobne ako v prípade iných betalaktámových antibiotík sa ukázalo, že čas, kedy plazmatické koncentrácie meropenému presahujú minimálne inhibičné koncentrácie (MIC) ($t > MIC$), najlepšie koreluje s účinnosťou. V predklinických modeloch prejavil meropeném aktivitu, keď plazmatické koncentrácie presiahli MIC infekčných organizmov 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 tvorbe porínov), (2) zníženej afinity k cieľovým miestam PBP, (3) zvýšenej exprese zložiek efluxnej pumpy a (4) tvorby betalaktamáz, ktoré môžu hydrolyzovať karbapenémy.

V Európskej únii boli hlásené lokálne ohniská infekcií v dôsledku baktérií rezistentných na karbapeném.

Neexistuje skrížená rezistencia medzi meropenémom a skupinami liečiv ako chinolóny, aminoglykozidy, makrolidy a tetracyklíny, pokiaľ ide o cieľové mikroorganizmy. Avšak baktérie môžu vykazovať rezistenciu na viac ako na jednu skupinu antibiotík, ak príslušný mechanizmus vzniku rezistencie zahŕňa nepriepustnosť a/alebo efluxnú pumpu (pumpy).

Hraničné hodnoty testovania citlivosti

Interpretačné kritériá minimálnej inhibičnej koncentrácie (MIC) na testovanie citlivosti pre meropeném sú stanovené Európskym výborom pre testovanie antimikrobiálnej citlivosti (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*, EUCAST) a sú uvedené tu:

https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx.

Prevalencia získanej rezistencie sa môže pri vybraných druhoch líšiť geograficky a v čase, a preto je žiaduce získať lokálne informácie o rezistencii, zvlášť pri liečbe závažných infekčných ochorení. V prípade potreby je potrebné si vyžiadať stanovisko odborníka, ak je lokálna prevalencia rezistencie taká, že prospešnosť liečiva je prinajmenšom pri niektorých typoch infekcií sporná.

Nasledujúca tabuľka obsahuje zoznam patogénov zistených na základe klinických skúseností a liečebných odporúčaní.

Bežne citlivé druhy

Grampozitívne aeróbne mikroorganizmy

Enterococcus faecalis^s

Staphylococcus aureus (citlivé na meticilín)[£]

Staphylococcus spp. (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 mikroorganizmy

Citrobacter freundii

Citrobacter koseri

Enterobacter cloacae

Escherichia coli

Haemophilus influenzae

Klebsiella aerogenes

Klebsiella oxytoca

Klebsiella pneumoniae

Morganella morganii

Neisseria meningitidis

Proteus mirabilis

Proteus vulgaris

Serratia marcescens

Grampozitívne anaeróbne mikroorganizmy

Clostridium perfringens

Peptoniphilus asaccharolyticus

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

Gramnegatívne anaeróbne mikroorganizmy

Bacteroides caccae

Skupina *Bacteroides fragilis*

Prevotella bivia

Prevotella disiens

Druhy, pri ktorých získaná rezistencia môže predstavovať problém

Grampozitívne aeróbne mikroorganizmy

Enterococcus faecium^{\$†}

Gramnegatívne aeróbne mikroorganizmy

Acinetobacter spp.

Burkholderia cepacia

Pseudomonas aeruginosa

Prirodzene rezistentné mikroorganizmy

Gramnegatívne aeróbne mikroorganizmy

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 viac krajinách EÚ.

Sopľavka a melioidóza: použitie meropenému u ľudí je založené na *in vitro* údajoch o citlivosti u *B. mallei* a *B. pseudomallei* a na limitovaných údajoch u ľudí. Ošetrojúci lekári majú vziať v úvahu národné a/alebo medzinárodné konsenzuálne dokumenty týkajúce sa liečby sopľavky a melioidózy.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Priemerný polčas v plazme 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 v prípade dávky 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 v priebehu 30 minút sa dosiahnu priemerné hodnoty $c_{\max}$ približne 23, 49 a 115 $\mu\text{g/ml}$, v uvedenom poradí, čo zodpovedá hodnotám AUC 39,3, 62,3 a 153 $\mu\text{g.h/ml}$, v uvedenom poradí. Hodnoty $c_{\max}$ po infúzii v priebehu 5 minút sú 52 a 112 $\mu\text{g/ml}$ po dávkach 500 a 1 000 mg, v uvedenom poradí. Pri podávaní opakovaných dávok v 8-hodinových intervaloch sa u osôb s normálnou funkciou obličiek nevyskytuje kumulácia meropenému.

V štúdií s 12 pacientmi, ktorým sa podával meropeném 1 000 mg v 8-hodinových intervaloch po chirurgickom výkone z dôvodu intraabdominálnych infekcií, boli $c_{\max}$ a polčas porovnateľné ako u zdravých osôb, avšak zaznamenal sa 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 hydrolýzou beta-laktámového kruhu s vytvorením mikrobiologicky neaktívneho metabolitu. V podmienkach *in vitro* meropeném vykazuje zníženú citlivosť voči hydrolýze ľudskou dehydropeptidázou-I (DHP-I) v porovnaní s imipenémom a súbežné podanie DHP-I inhibítora sa nevyžaduje.

Eliminácia

Meropeném sa primárne vylučuje nezmenený obličkami; približne 70 % dávky (50 % – 75 %) 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 glomerulárnou filtráciou aj tubulárnou sekréciou.

Porucha funkcie obličiek

Porucha funkcie obličiek spôsobuje zvýšenú AUC v plazme a dlhší polčas meropenému. AUC meropenému sa zvýšila 2,4-násobne u pacientov so stredne ťažkou poruchou renálnej funkcie (CrCl 33 – 74 ml/min), 5-násobne u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (CrCl 4 – 23 ml/min) a 10-násobne u hemodialyzovaných pacientov ($\text{CrCl} < 2$ ml/min) v porovnaní so zdravými osobami ($\text{CrCl} > 80$ ml/min). AUC mikrobiologicky neaktívneho metabolitu s otvoreným kruhom bola tiež výrazne zvýšená u pacientov s poruchou funkcie obličiek. Úprava dávky sa odporúča u pacientov so stredne ťažkou a ťažkou poruchou funkcie obličiek (pozri časť 4.2).

Meropeném je odstrániteľný hemodialýzou s klírensom počas hemodialýzy približne 4-krát vyšším 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 od 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 u 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 ukázalo konzistentnú farmakokinetiku medzi dávkami a polčasmi podobne ako 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) a 4,3 ml/min/kg (2 – 5 mesiacov). Približne 60 % dávky sa vylučuje močom v priebehu 12 hodín ako meropeném a ďalších 12 % ako metabolit. Koncentrácie meropenému v cerebrospinálnej tekutine u detí s meningitídou dosahujú približne 20 % súbežných hladín v plazme, hoci individuálne rozdiely sú významné.

Farmakokinetika meropenému u novorodencov, u ktorých sa vyžaduje antiinfekčná liečba, sa prejavila vyšším klírensom u novorodencov s vyšším chronologickým alebo gestačným vekom s celkovým priemerným polčasom 2,9 hodín. Simulácia Monte Carlo na základe populačného FK modelu ukázala, že pri dávkovaní 20 mg/kg v 8-hodinových intervaloch sa dosiahlo 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 renálneho 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 dobre tolerovaný obličkami. Histologický dôkaz renálneho tubulárneho poškodenia u myši a psov bol zistený len pri dávkach 2 000 mg/kg a vyšších po jednorazovom podaní a u opíc pri 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.

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

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

V konvenčnom súbore testov vykonaných na potkanoch s dávkami do 750 mg/kg a na opiciach 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 zvieratami. 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

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

Neotvorená injekčná liekovka: 4 roky

Po rekonštitúcii:

Z chemického a fyzikálneho hľadiska sa majú rekonštituované roztoky na intravenóznou injekciu/infúziu použiť okamžite. Časový interval od začiatku rekonštitúcie po koniec intravenózne injekcie/infúzie nesmie presiahnuť 1 hodinu.

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

Ak sa liek nepoužije okamžite, za čas a podmienky uchovávania počas používania je zodpovedný používateľ.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Neuchovávajúte rekonštituovaný roztok v mrazničke.

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

30 ml bezfarebné sklenené injekčné liekovky typu I uzavreté sivou brómbutylovou gumenou zátkou s hliníkovým viečkom a plastovým odklopným krytom.

Liek sa dodáva vo veľkostiach balenia po 1 alebo 10 injekčných liekoviek.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Injekcia

Meropeném, ktorý sa má použiť na bolusovú intravenóznou injekciu, sa má rekonštituovať so sterilnou vodou na injekcie na konečnú koncentráciu 50 mg/ml.

Ako pripraviť tento liek

1. Umyte si ruky a poriadne si ich osušte. Pripravte si čistú pracovnú plochu.
2. Vyberte injekčnú liekovku Meropenemu AGmed z obalu. Skontrolujte injekčnú liekovku a dátum expirácie. Skontrolujte, či je injekčná liekovka neporušená a či nie je poškodená.
3. Odstráňte farebné viečko a očistite sivú gumovú zátku alkoholovým tampónom. Nechajte gumovú zátku vyschnúť.
4. Novú sterilnú ihlu nasadíte na novú sterilnú injekčnú striekačku bez toho, aby ste sa dotkli jej koncov.
5. Do injekčnej striekačky natiahnite odporúčané množstvo sterilnej „vody na injekcie“.

Množstvo tekutiny, ktoré potrebujete, je uvedené v tabuľke nižšie:

Dávka Meropenemu AGmed	Množstvo „vody na injekcie“ potrebné na riedenie
1 g (gram)	20 ml

Upozornenie: Ak je vaša predpísaná dávka Meropenemu AGmed viac ako 1 g, budete musieť použiť viac ako 1 injekčnú liekovku Meropenemu AGmed. Potom môžete natiahnuť tekutinu z injekčných liekoviek do jednej injekčnej striekačky.

6. Ihlou injekčnej striekačky prepichnete stred sivej gumovej zátky a vstreknite odporúčané množstvo vody na injekcie do injekčnej liekovky alebo injekčných liekoviek Meropenemu AGmed.
7. Vyberte ihlu z injekčnej liekovky a injekčnú liekovku dobre pretrepávajte asi 5 sekúnd alebo dovtedy, kým sa všetok prášok nerozpustí. Sivú gumovú zátku ešte raz očistite novým alkoholovým tampónom a nechajte gumovú zátku vyschnúť.
8. S piestom injekčnej striekačky úplne zatlačeným do injekčnej striekačky zasuňte ihlu opäť cez sivú gumovú zátku. Potom injekčnú striekačku aj injekčnú liekovku musíte držať a injekčnú liekovku obrátiť hore dnom.
9. Udržiavaním konca ihly v tekutine potiahnite piest späť a všetku tekutinu z injekčnej liekovky natiahnite do injekčnej striekačky.
10. Vyberte ihlu a injekčnú striekačku z injekčnej liekovky a prázdnu injekčnú liekovku odložte na bezpečné miesto.
11. Injekčnú striekačku držte vo zvislej polohe tak, aby ihla smerovala nahor. Poklepte po injekčnej striekačke tak, aby všetky bublinky v tekutine vystúpili k hornému okraju injekčnej striekačky.
12. Odstráňte všetok vzduch z injekčnej striekačky jemným zatlačením piestu, kým všetok vzduch nezmizne.
13. Ak Meropenem AGmed používate v domácom prostredí, zlikvidujte použité ihly a infúzne sety primeraným spôsobom. Ak váš lekár rozhodne o ukončení vašej liečby, zlikvidujte všetok nepoužitý Meropenem AGmed vhodným spôsobom.

Infúzia

Na prípravu intravenózne infúzie sa injekčné liekovky s meropenémom môžu priamo riediť pomocou 0,9 % infúzneho roztoku chloridu sodného alebo 5 % infúzneho roztoku glukózy na konečnú koncentráciu 1 až 20 mg/ml.

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii lieku, pozri časť 6.3.

Každá injekčná liekovka je určená iba na jednorazové použitie.

Pri príprave roztoku a podávaní sa majú dodržať štandardné aseptické postupy.

Pred použitím sa má roztok pretrepať.

Pred podaním sa má roztok vizuálne skontrolovať na prítomnosť častíc. Má sa používať len číry svetložltý roztok bez viditeľných častíc.

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

AGmed s.r.o.
Brandlova 1243/8
Moravská Ostrava
702 00 Ostrava
Česká republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

15/0127/25-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

04/2025