

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

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

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna injekčná liekovka obsahuje 500 mg meropenému (vo forme trihydrátu meropenému).
Jedna injekčná liekovka obsahuje 1 000 mg meropenému (vo forme trihydrátu meropenému).

Pomocná látka so známym účinkom:

Jedna 500 mg injekčná liekovka obsahuje 45 mg (2 mmol) sodíka.
Jedna 1 000 mg injekčná liekovka obsahuje 90 mg (4 mmol) sodíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na injekčný/infúzny roztok.
Biely až slabožltý, kryštalický prášok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

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

- závažná pneumónia, vrátane nozokomiálnej pneumónie a pneumónie spojenej 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 Olikla 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 akoukoľvek infekciou uvedenou vyššie alebo existuje podozrenie, že s ňou súvisí.

Je potrebné vziať do úvahy oficiálne odporúčania o správnom používaní 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, ktoré sú vyvolané menej citlivými bakteriálnymi druhmi (napr. *Enterobacterales*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp.), alebo veľmi závažné infekcie, môže byť vhodná dávka až 2 000 mg 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 dávky (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
Bronchopulmonálne infekcie pri cystickej fibróze	2 000 mg
Komplikované infekcie močových ciest	500 mg alebo 1 000 mg
Komplikované intraabdominálne infekcie	500 mg alebo 1 000 mg
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 pacientov s neutropéniou s horúčkou	1 000 mg

Meropeném sa zvyčajne podáva formou intravenózneho 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 intravenózneho bolusovej injekcie trvajúcej približne 5 minút. Existujú iba obmedzené údaje o bezpečnosti podporujúce podávanie 2 000 mg dávky 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 2 000 mg.

Klírens kreatinínu (ml/min)	Dávka (na základe „jednotkovej“ dávky 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 odstrániteľný hemodialýzou a hemofiltráciou. Požadovaná dávka sa má podať po ukončení cyklu hemodialýzy.

Pre peritoneálne dialyzovaných pacientov nie je k dispozícii žiadne odporúčané 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 klírensom kreatinínu vyšším ako 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. Obmedzené farmakokinetické údaje však naznačujú, že vhodnou dávkou môže byť 20 mg/kg každých 8 hodín (pozri časť 5.2).

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

Odporúčané dávkovacie režimy 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

Na intravenózne použitie.

Meropenem Olikla sa po rekonštitúcii/riedení zvyčajne podáva formou intravenózneho infúzie trvajúcou 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 trvajúcej približne 5 minút. Existujú iba obmedzené údaje o bezpečnosti podporujúce podávanie dávky 40 mg/kg u detí formou intravenózneho bolusovej injekcie.

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 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 jednotlivých pacientov je potrebné vziať do úvahy vhodnosť použitia karbapenémového antibiotika na základe faktorov, ako sú závažnosť infekcie, miera rezistencie na iné vhodné antibiotiká a riziko selekcie baktérií rezistentných na karbapeném.

Rezistencia Enterobacterales, Pseudomonas aeruginosa a Acinetobacter spp.

Rezistencia *Enterobacterales*, *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 v prípade meropenému. Pred začatím liečby meropenémom je potrebné starostlivo zistiť predchádzajúce reakcie hypersenzitivity na betalaktámové antibiotiká.

Ak sa objaví závažná alergická reakcia, je nutné ukončiť podávanie lieku a prijať vhodné opatrenia.

Závažné kožné nežiaduce reakcie (*Severe Cutaneous Adverse Reactions*, SCAR), ako je Stevensov-Johnsonov syndróm (SJS), toxická epidermálna nekrolýza (TEN), lieková reakcia s eozinofiiliou a systémovými príznakmi (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*, DRESS), multiformný erytém (ME) a akútna generalizovaná exantémová pustulóza (AGEP), boli hlásené u pacientov dostávajúcich meropeném (pozri časť 4.8). Ak sa objavia prejavy a príznaky, ktoré svedčia o týchto reakciách, meropeném sa má okamžite vysadiť a má sa zvažiť iná možná liečba.

Kolitída v dôsledku antibiotickej liečby

Kolitída v dôsledku antibiotickej liečby a pseudomembranózna kolitída sa vyskytla takmer v súvislosti so všetkými antibiotikami, vrátane meropenému, a môže byť mierna až život ohrozujúca. Preto je dôležité zvažiť túto diagnózu u pacientov s výskytom hnačky počas alebo následne po podaní meropenému (pozri časť 4.8).

Je potrebné zvažiť ukončenie liečby meropenémom a podanie špecifickej liečby infekcie vyvolanej *Clostridioides difficile*. Nemajú sa podávať lieky inhibujúce peristaltiku.

Záchvaty

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

Monitorovanie funkcie pečene

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

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)

Počas liečby meropenémom sa môže objaviť pozitívny priamy alebo nepriamy Coombsov test.

Súbežné použitie s kyselinou valproovou/valproátom sodným/valpromidom

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

Meropenem Olikla obsahuje sodík

Meropenem Olikla 500 mg: Tento liek obsahuje 45 mg sodíka v jednej injekčnej liekovke, čo zodpovedá 2,25 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu. Meropenem Olikla 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.

4.5 Liekové a iné interakcie

Okrem štúdie s probenecidom sa neuskutočnili žiadne špecifické interakčné štúdie. Potenciálny vplyv meropenému na väzbu iných liekov na bielkoviny alebo metabolizmus sa neskúmal. Väzba na bielkoviny je však tak nízka, že sa neočakávajú žiadne interakcie s inými liečivami na podklade tohto mechanizmu.

Probenecid

Probenecid súťaží s meropenémom o aktívnu tubulárnu sekréciu, a tým inhibuje renálnu exkréciu meropenému s následným predĺžením eliminačného polčasu a zvýšením plazmatickej koncentrácie meropenému. Ak sa probenecid podáva súbežne s meropenémom, je potrebná opatrnosť.

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 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 boli súbežne liečení antibiotikami. Riziko sa môže líšiť v závislosti od typu infekcie, veku a všeobecného stavu pacienta, takže je ťažké posúdiť vplyv antibiotika na INR (medzinárodný normalizovaný pomer, *International Normalised Ratio*). 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).

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

Dojčenie

Hlásilo sa, že do ľudského mlieka sa vylučuje malé množstvo meropenému. 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 je však nutné vziať do úvahy, že v súvislosti s meropenémom boli hlásené bolesti 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 účinky súvisiace s meropenémom: hnačka (2,3 %), vyrážka (1,4 %), nauzea/vracanie (1,4 %) a zápal v mieste podania (1,1 %). Najčastejšími hlásenými laboratórnymi testami zistenými nežiaducimi účinkami súvisiacimi s meropenémom boli trombocytóza (1,6 %) a zvýšenie 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 ($< 1/10\,000$),

neznáme (z dostupných údajov).

V každej skupine frekvencie sú nežiaduce účinky zoradené podľa klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 1

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduca reakcia
Infekcie a nákazy	menej časté	perorálna a vaginálna kandidóza
Poruchy krvi a lymfatického systému	časté	trombocytémia
	menej časté	agranulocytóza, hemolytická anémia, trombocytopenia, neutropénia, leukopénia, eozinofília
Poruchy imunitného systému	menej časté	anafylaxia (pozri časti 4.3 a 4.4), angioedém
Psychické poruchy	zriedkavé	delírium
Poruchy nervového systému	časté	bolesť hlavy
	menej časté	parestézia
	zriedkavé	kŕče (pozri časť 4.4)
Poruchy gastrointestinálneho traktu	časté	hnačka, abdominálna bolesť, vracanie, nauzea
	menej časté	kolitída spojená s podávaním antibiotika (pozri časť 4.4)
Poruchy pečene a žlčových ciest	časté	zvýšené hladiny transamináz, zvýšená hladina alkalického fosfatázy v krvi, zvýšená hladina laktátdehydrogenázy v krvi
	menej časté	zvýšená hladina bilirubín v krvi
Poruchy kože a podkožného tkaniva	časté	vyrážka, svrbenie
	menej časté	toxická epidermálna nekrolýza, Stevensov-Johnsonov syndróm, multiformný erytém (pozri časť 4.4), urtikária
	neznáme	lieková reakcia s eozinofíliou a systémovými príznakmi, akútna generalizovaná exantémová pustulóza (pozri časť 4.4)
Poruchy obličiek a močových ciest	menej časté	zvýšený kreatinín v krvi, zvýšená hladina močoviny v krvi
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	časté	zápal, bolesť
	menej časté	tromboflebitída, bolesť v mieste podania

Pediatrická populácia

Meropeném je určený deťom starším ako 3 mesiace. Na základe obmedzených dostupných údajov neexistuje žiadny dôkaz o zvýšenom riziku akéhokoľvek nežiaduceho účinku u detí. Všetky hlásené prípady sa zhodovali s príhodami pozorovanými u dospelaj 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 ak sa objavia nežiaduce reakcie po predávkovaní, zodpovedajú profilu nežiaducich reakcií opísaným v časti 4.8, spravidla sú miernej závažnosti a vymiznú po ukončení liečby alebo znížení dávky. Má sa zvažovať 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 u 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 infekčného organizmu po dobu asi 40 % dávkovacieho intervalu. Táto cieľová hodnota nebola klinicky potvrdená.

Mechanizmus rezistencie

Bakteriálna rezistencia na meropeném môže vzniknúť dôsledkom:

1. zníženej priepustnosti vonkajšej membrány gramnegatívnych baktérií (kvôli zníženej tvorbe porínov);
2. zníženej afinity k cieľovým miestam PBP;
3. zvýšenej expresie 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 ak rezistencia vznikla na podklade nepriepustnosti a/alebo efluxnej pumpy (púmp), môžu baktérie vykazovať rezistenciu na viac ako na jednu skupinu antibiotík.

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 sa môže líšiť geograficky a v čase, a preto sa odporúča získať lokálne informácie o rezistencii, zvlášť pri liečbe závažných infekčných ochorení. Ak je lokálna prevalencia rezistencie taká, že prospešnosť liečiva je prinajmenšom pri niektorých typoch infekcií sporná, je potrebné si vyžiadať stanovisko odborníka.

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

Bežne citlivé druhy

Grampozitívne aeróbne mikroorganizmy

Enterococcus faecalis^s

Staphylococcus aureus (citlivý na meticilín)^t

Staphylococcus spp. (citlivý 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, u ktorých môže byť problémom získaná rezistencia

Grampozitívne aeróbne mikroorganizmy

Enterococcus faecium^{s†}

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, ktoré vykazujú 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 údajoch o citlivosti *in vitro* u *B. mallei* a *B. pseudomallei* a na obmedzených 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 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 a klesá na 205 ml/min pri dávke 2 000 mg. Po podaní dávok 500, 1 000 a 2 000 mg vo forme infúzie v priebehu 30 minút sú 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 hodnoty $c_{\max}$ 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, svalov a do peritoneálnych exsudátov.

Biotransformácia

Meropeném sa metabolizuje hydrolýzou beta-laktámového kruhu za vzniku 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 nie je nutné.

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 plazmatickú AUC a dlhší polčas meropenému. AUC meropenému sa zvýšila 2,4-násobne u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (CrCl 33 – 74 ml/min), 5-násobne u pacientov so závažnou 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 neaktívneho metabolitu s otvoreným kruhom bola tiež výrazne zvýšená u pacientov s poruchou funkcie obličiek. Úprava dávky sa odporúča

u pacientov so stredne závažnou až závažnou 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 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 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 interindividuálna variabilita je významná.

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 nerenálneho klírensu. U starších pacientov sa nevyžaduje žiadna úprava dávky s výnimkou prípadov stredne závažnej až závažnej 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 renálneho tubulárneho poškodenia bol pozorovaný u myší a psov 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 ako 2 000 mg/kg.

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

Nebol zistený žiadny mutagénny potenciál v konvenčnom súbore testov ani žiadna reprodukčná toxicita vrátane teratogénneho potenciálu v skúškach na potkanoch pri dávkach do 750 mg/kg a na opiciach pri dávkach do 360 mg/kg.

Nebola zistená žiadna zvýšená citlivosť 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

3 roky

Po rekonštitúcii/riedení:

Podávanie intravenózneho bolusového injektu

Roztok na bolusovú injekciu sa pripraví rozpustením prášku vo vode na injekciu na konečnú koncentráciu 50 mg/ml.

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

Podávanie intravenózneho infúzie

Infúzny roztok sa pripraví rozpustením prášku buď v 0,9 % infúznom roztoku chloridu sodného alebo v 5 % infúznom roztoku glukózy na konečnú koncentráciu 1 až 20 mg/ml.

Chemická a fyzikálna stabilita pripraveného infúzneho roztoku s použitím 0,9 % roztoku chloridu sodného bola preukázaná počas 5 hodín pri 25 °C alebo počas 24 hodín pri uchovávaní v chladničke (2 – 8 °C).

Chemická a fyzikálna stabilita pripraveného infúzneho roztoku s použitím 5 % infúzneho roztoku glukózy bola preukázaná počas 1 hodiny pri 25 °C.

Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, za čas a podmienky uchovávania pred použitím zodpovedá používateľ.

Rekonstituovaný roztok neuchováajte v mrazničke.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

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

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Meropenem Olikla 500 mg: 20 ml injekčná liekovka zo skla typu I so sivou brómbutylou gumenou zátkou a fialovým hliníkovým kombinovaným viečkom.

Meropenem Olikla 1 000 mg: 30 ml injekčná liekovka zo skla typu I so sivou brómbutylou gumenou zátkou a sivým hliníkovým kombinovaným viečkom.

Liek sa dodáva v baleniach 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 intravenóznú injekciu, sa má rekonštituovať so sterilnou vodou na injekcie.

Infúzia

Na intravenóznú infúziu sa injekčné liekovky meropenému môžu priamo rekonštituovať s 0,9 % infúznym roztokom chloridu sodného alebo 5 % infúznym roztokom glukózy.

Každá injekčná liekovka je určená iba na jednorazové použitie.

Na prípravu roztoku a podávanie sa majú dodržiavať štandardné aseptické postupy.

Roztok je potrebné pred použitím pretrepať.

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Olikla s.r.o.

Náměstí Smiřických 42

281 63 Kostelec nad Černými lesy

Česká republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Meropenem Olikla 500 mg: 15/0128/25-S

Meropenem Olikla 1 000 mg: 15/0129/25-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

04/2025