

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Meropeném Steriscience 500 mg prášok na injekčný/infúzny roztok
Meropeném Steriscience 1 000 mg prášok na injekčný/infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Meropeném Steriscience 500 mg prášok na injekčný/infúzny roztok

Každá injekčná liekovka obsahuje meropeném, trihydrát, čo zodpovedá 500 mg meropenému.
Pomocná látka so známym účinkom: Každá injekčná liekovka obsahuje 45 mg sodíka (ako uhličitan sodný).

Meropeném Steriscience 1 000 mg prášok na injekčný/infúzny roztok

Každá injekčná liekovka obsahuje meropeném, trihydrát, čo zodpovedá 1 000 mg meropenému.
Pomocná látka so známym účinkom: Každá injekčná liekovka obsahuje 90 mg sodíka (ako uhličitan sodný).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na injekčný/infúzny roztok.
Biely až bledožltý prášok bez viditeľných aglomerátov.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Meropeném Steriscience je indikovaný na liečbu nasledujúcich infekcií u dospelých a detí vo veku od 3 mesiacov (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.

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

Meropeném Steriscience sa môže používať v liečbe pacientov s neutropéniou s horúčkou, ktorá je pravdepodobne dôsledkom bakteriálnej infekcie.

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 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. *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* alebo *Acinetobacter spp.*), alebo veľmi závažné infekcie, môže byť zvlášť 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 Steriscience sa zvyčajne podáva intravenóznou infúziou trvajúcou približne 15 až 30 minút (pozri časti 6.2, 6.3 a 6.6).

Prípadne sa dávky do 1 000 mg môžu podávať intravenóznou bolusovou injekciou trvajúcou približne 5 minút. K dispozícii sú obmedzené údaje o bezpečnosti lieku podporujúce podanie dávky 2 000 mg intravenóznou bolusovou injekciou u dospelých.

Porucha funkcie obličiek

Dávka u dospelých a dospievajúcich sa má upraviť, keď je klírens kreatinínu nižší ako 51 ml/min, ako je uvedené nižšie. K dispozícii sú obmedzené údaje podporujúce podávanie týchto upravených dávok pre jednotkovú dávku 2000 mg.

Klírens kreatinínu (ml/min)	Dávka (na základe „jednotkovej“ dávky 500 mg alebo 1 000 mg, alebo 2 000 mg, pozri tabuľku vyššie)	Interval
26–50	jedna jednotková dávka	každých 12 hodín
10–25	polovica jednotkovej dávky	každých 12 hodín
< 10	polovica jednotkovej dávky	každých 24 hodín

Meropeném je odstraňovaný hemodialýzou a hemofiltráciou. Požadovaná dávka sa má podať po ukončení cyklu hemodialýzy.

Pre pacientov podstupujúcich peritoneálnu dialýzu 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).

Dávky 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 dávkový 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 dávkové 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 Steriscience sa zvyčajne podáva intravenóznou infúziou trvajúcou približne 15 až 30 minút (pozri časti 6.2, 6.3 a 6.6). Prípadne sa dávky Meropenému Steriscience do 20 mg/kg môžu podávať intravenóznou bolusovou injekciou trvajúcou približne 5 minút. K dispozícii sú obmedzené údaje o bezpečnosti podávania dávky 40 mg/kg u detí intravenóznou bolusovou injekciou.

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 ktorúkoľvek iné karbapenémové antibiotikum.

Závažná precitlivenosť (napr. anafylaktická reakcia, závažná kožná reakcia) na iné typy betalaktámových antibiotík (napr. penicilíny alebo cefalosporíny).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Pri voľbe Meropenému Steriscience 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 voľby vzhľadom na baktérie rezistentné na karbapeném.

Rezistencia *Enterobacteriaceae*, *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, zvážili rozšírenie lokálnej rezistencie u týchto baktérií na penémy.

Reakcie z precitlivenosti

Ako pri všetkých betalaktámových antibiotikách, aj pri tomto lieku boli hlásené 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 starostlivo zistiť predchádzajúce reakcie z precitlivenosti na betalaktámové antibiotiká.

Ak sa objaví závažná alergická reakcia, je nutné ukončiť podávanie lieku a prijať vhodné opatrenia. U pacientov dostávajúcich meropeném boli hlásené závažné kožné nežiaduce reakcie (severe cutaneous adverse reactions, SCAR), ako je Stevensov-Johnsonov syndróm (SJS), toxická epidermálna nekrolýza (TEN), lieková vyrážka s eozinofiliou a systémovými príznakmi (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS), multiformný erytém (EM) a akútna generalizovaná exantémová pustulóza (AGEP) (pozri časť 4.8). Ak sa objavia prejavy a príznaky, ktoré svedčia o týchto reakciách, meropeném sa má okamžite vysadiť a má sa zvážiť iná možná liečba.

Kolitída v dôsledku antibiotickej liečby

Kolitída v dôsledku antibiotickej liečby a pseudomembránová kolitída sa vyskytla v súvislosti s takmer všetkými antibakteriálnymi liekmi, vrátane meropenému, a môže byť mierna až život ohrozujúca. 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*. 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 vyskytnúť 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).

Meropeném Steriscience obsahuje sodík.

Meropeném Steriscience 500 mg: Tento liek obsahuje 45 mg sodíka na 500 mg injekčnú liekovku, čo zodpovedá 2,25 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

Meropeném Steriscience 1 000 mg: Tento liek obsahuje 90 mg sodíka na 1 g injekčnú liekovku, 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.

Probenecid sa rovnako ako meropeném vylučuje procesom aktívnej tubulárnej sekrécie, a tým inhibuje renálnu exkréciu meropenému, predlžuje eliminačný polčas a zvyšuje plazmatické koncentrácie meropenému. Ak sa probenecid podáva súbežne s meropenémom, je potrebná opatnosť.

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

Pri súbežnom používaní kyseliny valproovej a karbapenémových antibiotík sa vyskytlo zníženie koncentrácií 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 neodporúča (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). 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 žiadne 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 sa odporúča vyhýbať sa použitiu meropenému počas gravidity.

Dojčenie

Hlásilo sa, že do materského mlieka sa vylučuje malé množstvo meropenému. Meropeném sa nemá podávať dojčiacim ženám, pokiaľ potenciálny prínos pre ženu nepreváži nad potenciálnym rizikom pre dieťa.

Fertilita

K dispozícii nie sú žiadne údaje o vplyve meropenému na fertilitu u človeka. U zvierat neboli pozorované žiadne nepriaznivé účinky na fertilitu (pozri časť 5.3).

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 záchvaty.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Z hodnotení 4 872 pacientov a 5 026 expozícií liečbe meropenémom boli najčastejšie hlásené nasledujúce nežiaduce reakcie súvisiace s meropenémom: hnačka (2,3 %), vyrážka (1,4 %), nauzea/vracanie (1,4 %) a zápal v mieste podania (1,1 %). Najčastejšími hlásenými laboratórne zistenými nežiaducimi udalosťami súvisiacimi s meropenémom boli trombocytóza (1,6 %) a zvýšenie pečeňových enzýmov (1,5–4,3 %).

Tabuľkový prehľad rizika nežiaducich reakcií

V tabuľke nižšie sú uvedené všetky nežiaduce reakcie zoradené 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 (nedá sa odhadnúť z dostupných

údajov). V každej skupine 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	trombocytémia
	Menej časté	eozinofília, trombocytopénia, 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 súvisiaca s antibiotikami (pozri časť 4.4)
Poruchy pečene a žlčových ciest	Časté	zvýšenie transamináz, zvýšenie alkalického fosfatázy v krvi, zvýšenie laktátdehydrogenázy v krvi
	Menej časté	zvýšenie bilirubínu v krvi
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté	vyrážka, svrbenie
	Menej časté	toxická epidermálna nekrolýza, Stevensov-Johnsonov syndróm, multiformný erytém (pozri časť 4.4), žihľavka
	Neznáme	lieková vyrážka s eozinofiliou a systémovými príznakmi, akútna generalizovaná exantémová pustulóza (pozri časť 4.4)
Poruchy obličiek a močových ciest	Menej časté	zvýšenie kreatinínu v krvi, zvýšenie močoviny v krvi
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Časté	zápal, bolesť
	Menej časté	tromboflebitída, bolesť v mieste podania injekcie

Pediatrická populácia

Meropeném Steriscience je liek indikovaný deťom starším ako 3 mesiace. Na základe obmedzených dostupných údajov neexistuje žiadny dôkaz o zvýšenom riziku akejkoľvek nežiaducej reakcie u detí. Všetky hlásené prípady sa zhodovali s udalosťami pozorovanými v dospeljej populácii.

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 opísaných v časti 4.8, majú spravidla ľahký priebeh a vymiznú po ukončení liečby alebo znížení dávky. Treba zvážiť symptomatickú liečbu.

U osôb s normálnou funkciou obličiek dochádza k rýchlemu vylučovaniu obličkami. Meropeném a jeho metabolit sa dajú odstrániť hemodialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanizmus účinku

Meropeném Steriscience dosahuje svoj baktericídny účinok inhibíciou syntézy bunkovej steny Gram-pozitívnych a Gram-negatívnych baktérií väzbou na bielkoviny viažuce penicilín (BVP).

Farmakokinetický/farmakodynamický (FK/FD) vzťah

Podobne ako pri iných betalaktámových antibiotikách sa ukázalo, že čas, keď plazmatické koncentrácie meropenému presahujú minimálne inhibičné koncentrácie (MIC) ($t > MIC$), najlepšie koreluje s účinnosťou. V predklinických modeloch prejavil meropeném účinok, 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 Steriscience môže vzniknúť dôsledkom: 1. zníženej priepustnosti vonkajšej membrány Gram-negatívnych baktérií (kvôli poruche tvorby porínov); 2. zníženej afinity k cieľovým miestam BVP; 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 karbapenémy.

Neexistuje skrížená rezistencia cieľových mikroorganizmov medzi meropenémom a skupinami liečiv ako chinolóny, aminoglykozidy, makrolidy a tetracyklíny. Ak však rezistencia vznikla na podklade nepriepustnosti a/alebo efluxnej pumpy (púmp), môžu baktérie vykazovať rezistenciu na viac ako na jednu skupinu antibiotík.

Hraničné hodnoty

Klinické hraničné hodnoty (breakpoints) MIC definované Európskym výborom pre testovanie antimikrobiálnej citlivosti (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST) sú uvedené nižšie.

Klinické hraničné hodnoty MIC podľa EUCAST pre meropeném (2022-01-01, v 12.0)

Organizmus	Citlivý (S) (mg/l)	Rezistentný (R) (mg/l)
<i>Enterobacterales</i> (nie pri meningitíde)	≤ 2	> 8
<i>Enterobacterales</i> (pri meningitíde)	≤ 2	> 2
<i>Pseudomonas spp.</i> (nie pri meningitíde), <i>P. aeruginosa</i>	≤ 2	$>$
<i>Pseudomonas spp.</i> (pri meningitíde), <i>P. aeruginosa</i>	≤ 2	> 2
<i>Acinetobacter spp.</i> (nie pri meningitíde)	≤ 2	> 8

<i>Acinetobacter</i> spp. (pri meningitíde)	≤ 2	> 2
<i>Staphylococcus</i> spp.	poznámka 1	poznámka 1
<i>Streptococcus</i> skupiny A, B, C, G	poznámka 2	poznámka 2
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (nie pri meningitíde)	≤ 2	> 2
<i>Streptokoky</i> skupiny <i>Viridans</i>	≤ 2	> 2
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (pri meningitíde)	≤ 0,25	> 0,25
<i>Haemophilus influenzae</i> (nie pri meningitíde)	≤ 2	> 2
<i>Haemophilus influenzae</i> (pri meningitíde)	≤ 0,25	> 0,25
<i>Moraxella. catarrhalis</i> ³	≤ 2	> 2
<i>Staphylococcus</i> spp.	poznámka 3	poznámka 3
<i>Neisseria meningitidis</i> ^{3,4}	≤ 0,25	> 0,25
<i>Bacteroides</i> spp. ⁵	≤ 1	> 1
<i>Prevotella</i> spp.	≤ 0,25	> 0,25
<i>Fusobacterium necrophorum</i>	≤ 0,03	> 0,03
<i>Clostridium perfringens</i>	≤ 0,125	> 0,125
<i>Cutibacterium acnes</i>	≤ 0,125	> 0,125
<i>Listeria monocytogenes</i>	≤ 0,25	> 0,25
<i>Aerococcus sanguinicola a urinae</i>	≤ 0,25	> 0,25
<i>Kingella kingae</i>	≤ 0,03	> 0,03
<i>Achromobacter xylosoxidans</i>	≤ 1	> 4
<i>Vibrio</i> spp.	≤ 0,5	> 0,5
<i>Bacillus</i> spp. (okrem <i>B. anthracis</i>)	≤ 0,25	> 0,25
<i>Burkholderia pseudomallei</i>	≤ 2	> 2
<i>Bacillus</i> spp. (okrem <i>B. anthracis</i>)	≤ 0,25	> 0,25
<i>Burkholderia pseudomallei</i>	≤ 2	> 2
Hraničné hodnoty, ktoré sa netýkajú konkrétneho druhu ⁶	≤ 2	> 8

¹ Citlivosť stafylokokov na karbapenémy sa odvodzuje od citlivosti na cefoxitín.

² Citlivosť streptokokov skupín A, B, C a G na cefalosporíny sa odvodzuje od citlivosti na benzylpenicilín.

³ Rezistentné izoláty sú veľmi zriedkavé alebo zatiaľ neboli hlásené. Identifikácia a výsledok testu antimikrobiálnej citlivosti každého takéhoto izolátu sa musia potvrdiť a izolát sa musí poslať do referenčného laboratória.

⁴ Hraničné hodnoty pre závažné systémové infekcie spôsobené druhom *N. meningitidis* (meningitída so septikémiou alebo bez nej) boli stanovené len pre meropeném.

⁵ Niektoré izoláty s MIC 1 mg/l môžu obsahovať gén *cfiA*.

⁶ Tieto hraničné hodnoty sa používajú len vtedy, ak v tabuľkách pre jednotlivé druhy nie sú uvedené hraničné hodnoty špecifické pre daný druh alebo iné odporúčania (pomlčka alebo poznámka). Ak je MIC vyššia ako hraničná hodnota rezistencie na základe FK-FD, použitie lieku neodporúčajte. Ak je MIC nižšia alebo rovná hraničnej hodnote citlivosti na základe FK-FD, navrhnite, aby sa liečivo používalo s opatrnosťou. Môže sa uviesť aj MIC, hoci to nie je nevyhnutné. Uveďte poznámku, že

usmernenie je založené len na hraničných hodnotách na základe FK-FD, a uveďte dávku, na ktorej je založená hraničná hodnota na základe FK-FD.

Prevalencia získanej rezistencie u vybraných druhov sa môže líšiť geograficky a v čase, a preto sa odporúča získať informácie o rezistencii z lokálnych zdrojov, zvlášť pri liečbe závažných infekčných ochorení. Ak je lokálna prevalencia rezistencie taká, že prospešnosť liečiva je prinajmenšom pri niektorých druhoch infekcií otázná, je potrebné vyžiadať stanovisko odborníka.

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

Bežne citlivé druhy

Gram-pozitívne 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)

Gram-negatívne aeróbne mikroorganizmy

Citrobacter freundii

Citrobacter koseri

Enterobacter aerogenes

Enterobacter cloacae

Escherichia coli

Haemophilus influenzae

Klebsiella oxytoca

Klebsiella pneumoniae

Morganella morganii

Neisseria meningitidis

Proteus mirabilis

Proteus vulgaris

Serratia marcescens

Gram-pozitívne anaeróbne mikroorganizmy

Clostridium perfringens

Peptoniphilus asaccharolyticus

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

Gram-negatívne anaeróbne mikroorganizmy

Bacteroides caccae

skupina *Bacteroides fragilis*

Prevotella bivia

Prevotella disiens

Druhy, u ktorých môže byť problémom získaná rezistencia

Gram-pozitívne aeróbne mikroorganizmy

Enterococcus faecium^{s†}

Gram-negatívne aeróbne mikroorganizmy

rod *Acinetobacter*

Burkholderia cepacia

Pseudomonas aeruginosa

Mikroorganizmy s prirodzenou rezistenciou

Gram-negatívne aeróbne mikroorganizmy

Stenotrophomonas maltophilia

rod *Legionella*

Iné mikroorganizmy

Chlamydophila pneumoniae

Chlamydophila psittaci

Coxiella burnetii

Mycoplasma pneumoniae

§ Druhy, ktoré vykazujú prirodzenú intermediárnu 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 lekár má konzultovať národné a/alebo medzinárodné odporúčania 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 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 µg/ml, v uvedenom poradí, čo zodpovedá hodnotám AUC 39,3, 62,3 a 153 µg.h/ml. Hodnoty $C_{\max}$ po infúzii v priebehu 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 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 zásahu z dôvodu intraabdominálnych infekcií, boli hodnoty $C_{\max}$ a polčas porovnateľné ako u zdravých osôb, avšak sa zaznamenal vyšší distribučný objem 27 l.

Distribúcia

Priemerná väzba meropenému na plazmatické bielkoviny bola približne 2 % a nezávisela od plazmatickej koncentrácie. 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 peritoneálnych exsudátov.

Biotransformácia

Meropeném sa metabolizuje hydrolýzou betalaktámového 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 podanie DHP-I inhibítora nie je nutné.

Eliminácia

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

Porucha funkcie obličiek

Porucha funkcie obličiek spôsobuje zvýšenú plazmatickú AUC a dlhší eliminačný 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 pacientov podstupujúcich hemodialýzu (CrCl <2 ml/min) v porovnaní so zdravými osobami (CrCl > 80 ml/min). AUC mikrobiologicky neaktívnych metabolitov s otvoreným kruhom bola tiež výrazne zvýšená u pacientov s poruchou funkcie obličiek. Úprava dávky sa odporúča u pacientov so stredne 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 hmotnosti a klírensu od klírensu kreatinínu a veku.

Pediatrická populácia

Farmakokinetika u novorodencov 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, v uvedenom poradí. Porovnanie preukázalo zhodnú farmakokinetiku medzi dávkami a eliminačnými polčasmi podobne ako u dospelých, s výnimkou najmladších osôb (< 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 a 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 dosiahol 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 plazmatického klírensu, 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 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 na myšiach a psoch len pri dávkach 2 000 mg/kg a viac po jednorazovom podaní a na opiciach 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 v dávkach presahujúcich 1 000 mg/kg.

LD_{50} po intravenóznom podaní meropenému hlodavcom je vyššia ako 2 000 mg/kg.

V štúdiách po opakovanom podaní v priebehu 6 mesiacov boli pozorované iba nepatrné účinky, vrátane poklesu počtu erytrocytov u psov.

Nebol zistený žiadny mutagénny potenciál v konvenčných testoch ani žiadna reprodukčná toxicita vrátane teratogénneho potenciálu v štúdiách na potkanoch v dávkach do 750 mg/kg a na opiciach v 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:

Intravenózne podanie bolusovej injekcie

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

Z mikrobiologického hľadiska sa musí liek spotrebovať ihneď, pokiaľ spôsob rekonštituovania vopred nevylučuje riziko vzniku mikrobiologickej kontaminácie.

Ak sa nepoužije ihneď, za uchovávanie počas používania a za podmienky uchovávania zodpovedá používateľ.

Intravenózne podávanie infúzie

Chemická a fyzikálna stabilita pripraveného infúzneho roztoku s použitím 0,9 % roztoku chloridu sodného (9 mg/ml) bola preukázaná počas 3 hodín pri teplote 25 °C alebo 6 hodín v chladničke (2 – 8 °C).

Z mikrobiologického hľadiska sa musí liek spotrebovať ihneď, pokiaľ spôsob rekonštituovania vopred nevylučuje riziko vzniku mikrobiologickej kontaminácie.

Ak sa nepoužije ihneď, za uchovávanie počas používania a za podmienky uchovávania zodpovedá používateľ.

Rekonštituovaný roztok Meropenému Steriscience v 5 % roztoku glukózy (dextrózy) (50 mg/ml) sa má použiť okamžite.

Rekonštituovaný roztok neuchovávajte v mrazničke.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Meropeném Steriscience 500 mg prášok na injekčný/infúzny roztok

Sklenená injekčná liekovka s brómbutylovou gumovou zátkou s hliníkovým tesnením a bledomodrým plastovým odklápacím viečkom.

Meropeném Steriscience 1 000 mg prášok na injekčný/infúzny roztok

Sklenená injekčná liekovka s brómbutylovou gumovou zátkou s hliníkovým tesnením a červeným plastovým odklápacím viečkom.

Liek sa dodáva v baleniach po 1 alebo 10 injekčných liekovkách. Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Injekcia

Meropeném Steriscience, ktorý sa má použiť na bolusovú intravenóznú injekciu, sa má rekonštituovať so sterilnou vodou na injekcie. Roztok na bolusovú injekciu sa pripraví rozpustením Meropenému Steriscience v sterilnej vode na injekcie na výslednú koncentráciu 50 mg/ml.

Infúzia

Na intravenóznú infúziu sa injekčná liekovka Meropenému Steriscience môže priamo rekonštituovať s 0,9 % roztokom chloridu sodného (9 mg/ml) alebo 5 % roztokom glukózy (dextrózy) (50 mg/ml) na infúziu. Infúzny roztok sa pripraví rozpustením Meropenému Steriscience buď v 9 mg/ml (0,9 %) roztoku chloridu sodného na infúziu, alebo v 50 mg/ml (5 %) roztoku glukózy (dextrózy) na infúziu na výslednú koncentráciu 1 až 20 mg/ml.

Každá injekčná liekovka je určená len na jednorazové použitie.

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

Roztok sa má pred použitím pretrepať.

Roztoky sa majú pred podaním vizuálne skontrolovať, či neobsahujú pevné častice alebo či ich farba nie je zmenená. Má sa použiť len číry bezfarebný až žltý roztok bez pevných častíc.

Roztok má pH v rozmedzí od 7,3 do 8,3.

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Steriscience B.V.
Kranenburgweg 135-A
2583 ER The Hague
Holandsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Meropeném Steriscience 500 mg prášok na injekčný/infúzny roztok: 15/0255/22-S
Meropeném Steriscience 1 000 mg prášok na injekčný/infúzny roztok: 15/0256/22-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 22. decembra 2022

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

06/2025