

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Meropenem Kalceks 500 mg prášok na injekčný/infúzny roztok
Meropenem Kalceks 1 g prášok na injekčný/infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Meropenem Kalceks 500 mg

Jedna injekčná liekovka obsahuje meropeném, trihydrát zodpovedajúci 500 mg meropenému.

Meropenem Kalceks 1 g

Jedna injekčná liekovka obsahuje meropeném, trihydrát zodpovedajúci 1 g meropenému.

Pomocná látka so známym účinkom

Meropenem Kalceks 500 mg: Jedna injekčná liekovka obsahuje približne 45 mg sodíka (ako uhličitan sodný).

Meropenem Kalceks 1 g: Jedna injekčná liekovka obsahuje približne 90 mg sodíka (ako uhličitan sodný).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

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

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Meropenem Kalceks 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 spojennej 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 Kalceks 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.

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

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Tabuľky uvedené nižšie poskytujú všeobecné odporúčania pre dávkovanie.

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

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

Pri liečbe pacientov s renálnou insuficienciou je potrebné ďalšie prehodnotenie dávkovania (pozri tabuľku 2 nižšie).

Dospelí a dospievajúci

Tabuľka 1 Všeobecné odporúčanie dávkovania

Infekcia	Dávka podávaná každých 8 hodín
Závažná pneumónia, vrátane nozokomiálnej pneumónie a pneumónie spojenej 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).

Prípadne sa dávky do 1 g môžu podávať formou intravenózneho bolusovej injekcie trvajúcej približne 5 minút. Existujú iba obmedzené údaje o bezpečnosti lieku podporujúce podanie 2 g formou intravenózneho bolusovej injekcie 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. Údaje podporujúce podávanie týchto úprav pre dávky 2 g sú obmedzené.

Tabuľka 2 Odporúčanie dávkovania u pacientov s poruchou funkcie obličiek

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

Pre pacientov podstupujúcich peritoneálnu dialýzu nie sú stanovené žiadne odporúčania dávkovania.

Porucha funkcie pečene

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

Starší pacienti

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 meropenému 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 hmotnosťou do 50 kg

Odporúčané dávky sú uvedené v tabuľke 3 nižšie:

Tabuľka 3 Odporúčanie dávkovania pre deti od 3 mesiacov do 11 rokov a s hmotnosťou do 50 kg

Infekcia	Dávka podávaná každých 8 hodín
Závažná pneumónia, vrátane nozokomiálnej pneumónie a pneumónie spojené 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 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). Prípadne sa dávky meropenému do 20 mg/kg môžu podávať formou intravenózneho bolusovej injekcie trvajúce približne 5 minút. Existujú iba obmedzené údaje o bezpečnosti podávania 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* a *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.

Hypersenzitívne reakcie

Ako u všetkých betalaktámových antibiotík, aj u tohto lieku boli hlásené závažné a zriedkavo aj fatálne reakcie hypersenzitivity (pozri časti 4.3 a 4.8).

Pacienti, ktorí majú v anamnéze precitlivosť na karbapenémy, penicilíny alebo iné betalaktámové antibiotiká, môžu reagovať precitlivo 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. U pacientov dostávajúcich meropeném boli zaznamenané závažné kožné nežiaduce reakcie (Severe Cutaneous Adverse Reactions, SCAR), ako je Stevensov-Johnsonov syndróm (SJS), toxická epidermálna nekrolýza (TEN), lieková reakcia 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 spôsobená antibiotikami

Kolitída v dôsledku antibiotickej liečby a pseudomembranózna kolitída sa vyskytli v súvislosti s takmer všetkými antibiotikami, 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 *Clostridioides difficile*. Lieky inhibujúce peristaltiku sa nemajú podávať.

Záchvaty

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

Liekom indukované poškodenie pečene (DILI, Drug-induced liver injury)

Počas liečby meropenémom sa má starostlivo monitorovať funkcia pečene vzhľadom na riziko DILI (pozri časť 4.8). Ak sa vyskytne závažné DILI, má sa zvážiť prerušenie liečby ako klinicky vhodný postup. S liečbou meropenémom sa má opätovne začať, len ak sa považuje za nutnú.

Použitie u pacientov s poruchou funkcie pečene: u pacientov s už existujúcimi ochoreniami pečene sa má počas liečby meropenémom monitorovať funkcia pečene. Nie je nevyhnutná úprava dávkovania (pozri časť 4.2).

Sérokonverzia priameho antiglobulínového testu (Coombsov test)

Počas liečby meropenémom sa môže objaviť pozitivita priameho alebo nepriameho Coombsoho testu.

Súbežné použitie s kyselinou valproovou/valproátom sodným/valpromidom

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

Pomocné látky

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

Meropenem Kalceks 1 g: Tento liek obsahuje približne 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.

Probenecid vstupuje s meropenémom do kompetície o aktívnu tubulárnu sekréciu, a tým inhibuje renálnu exkréciu meropenému, čo predlžuje eliminačný polčas a zvyšuje plazmatickú koncentráciu meropenému. Ak sa probenecid podáva súbežne s meropenémom, je potrebná opatrnosť.

Potenciálny vplyv meropenému na väzbu iných liekov na bielkoviny alebo metabolizmus nebol skúmaný. Väzba na bielkoviny je však tak nízka, že sa neočakávajú žiadne interakcie s inými liečivami na podklade tohto mechanizmu.

Pri súbežnom používaní kyseliny valproovej a karbapenémových antibiotík bolo hlásené 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 karbapenémov 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. U pacientov, ktorí boli súbežne liečení antibiotikami, bolo hlásených veľa prípadov zvýšenia antikoagulačného účinku perorálne podávaných antikoagulancií, vrátane warfarínu. 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). Počas súbežného podávania antibiotík a perorálneho antikoagulancia a krátko po ňom sa odporúča časté sledovanie INR.

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 je výhodnejšie vyhnúť sa použitiu meropenému počas gravidity.

Dojčenie

Zaznamenalo sa, že malé množstvo meropenému sa vylučuje do materského mlieka u ľudí.

Meropeném sa nemá používať u dojčiacich žien, pokiaľ potenciálny prínos pre matku neprevýši potenciálne riziko pre dieťa.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Avšak pri vedení vozidiel alebo obsluhu strojov je nutné vziať do úvahy, že v súvislosti s meropenémom bola hlásená bolesť hlavy, parestézia a kŕče.

4.8 Nežiaduce účinky

Z hodnotení 4 872 pacientov, ktorí boli vystavení celkom 5 026 expozíciám liečby meropenémom, boli najčastejšie hlásené nasledujúce nežiaduce účinky súvisiace s meropenémom: hnačka (2,3 %),

vyrážka (1,4 %), nauzea/vracanie (1,4 %) a zápal v mieste podania (1,1 %). Najčastejšími laboratórne zistenými nežiaducimi účinkami súvisiacimi s meropenémom boli trombocytóza (1,6 %) a zvýšenie pečeňových enzýmov (1,5-4,3 %).

Tabuľkový prehľad nežiaducich účinkov

V tabuľke nižšie sú uvedené všetky nežiaduce účinky 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 (z dostupných údajov). V každej skupine frekvencie výskytu sú nežiaduce účinky zoradené podľa klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 4 Nežiaduce reakcie

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Udalosť
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)
Poruchy metabolizmu a výživy	Menej časté	Hypokaliémia
Psychické poruchy	Zriedkavé	Delírium
Poruchy nervového systému	Časté	Bolesť hlavy
	Menej časté	Parestézia
	Zriedkavé	Záchvaty kŕčov (pozri časť 4.4)
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Časté	Hnačka, vracanie, nauzea, abdominálna bolesť
	Menej časté	S antibiotikami asociovaná kolitída (pozri časť 4.4)
Poruchy pečene a žľazových ciest	Časté	Zvýšenie transamináz, zvýšenie alkalickrej fosfatázy v krvi, zvýšenie laktátdehydrogenázy v krvi
	Menej časté	Zvýšenie bilirubínu v krvi Liekom indukované poškodenie pečene ¹
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté	Vyrážka, svrbenie
	Menej časté	Žihľavka, toxická epidermálna nekrolýza, Stevensov-Johnsonov syndróm, multiformný erytém (pozri časť 4.4)
	Neznáme	Liekmi vyvolaná reakcia s eozinofiliou a systémovými príznakmi (DRESS syndróm), akútna generalizovaná exantémová pustulóza (pozri časť 4.4)
Poruchy obličiek a močových ciest	Menej časté	Zvýšenie kreatinínu v krvi, zvýšenie urey v krvi
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Časté	Zápal, bolesť
	Menej časté	Tromboflebitída, bolesť v mieste podania

¹ DILI zahŕňa hepatitídu a zlyhanie pečene.

Pediatrická populácia

Meropeném je indikovaný deťom starším ako 3 mesiace. Na základe obmedzených dostupných údajov neexistuje žiadny dôkaz o zvýšenom riziku akejkoľvek nežiaducej reakcie u detí. Všetky obdržané hlásenia sa zhodovali s udalosťami pozorovanými u dospeljej 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 opísanému v časti 4.8, spravidla majú 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 (pozri časť 5.2). 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 (PVP).

Farmakokinetický/farmakodynamický (FK/FD) vzťah

Podobne ako u iných betalaktámových antibiotík sa ukázalo, že čas, kedy plazmatické koncentrácie meropenému presahujú 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 v dôsledku:

- (1) zníženej priepustnosti vonkajšej membrány gramnegatívnych baktérií (kvôli zníženej tvorbe porínov);
- (2) zníženej afinity k cieľovým miestam PVP;
- (3) zvýšenej expresie zložiek efluxnej pumpy;
- (4) produkcie betalaktamáz, ktoré môžu hydrolyzovať karbapenémy.

V Európskej únii boli hlásené lokálne ohniská infekcií, ktoré boli spôsobené baktériami rezistentnými na karbapeném.

Medzi meropenénom a skupinami liečiv ako chinolóny, aminoglykozidy, makrolidy a tetracyklíny neexistuje skrížená rezistencia cieľových mikroorganizmov. 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

Klinické hraničné hodnoty minimálnej inhibičnej koncentrácie (MIC) definované Európskym výborom pre testovanie antimikrobiálnej citlivosti (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST) sú uvedené v tabuľke 5.

Tabuľka 5 Klinické hraničné hodnoty MIC pre meropeném podľa EUCAST (2022-01-01, v 12.0)

Mikroorganizmus	Citlivý (S)	Rezistentný (R)
-----------------	-------------	-----------------

	(mg/l)	(mg/l)
<i>Enterobacterales</i> (iné infekcie ako meningitída)	≤ 2	> 8
<i>Enterobacterales</i> (meningitída)	≤ 2	> 2
<i>Pseudomonas</i> spp., <i>P. aeruginosa</i> (iné infekcie ako meningitída)	≤ 2	> 8
<i>P. aeruginosa</i> (meningitída)	≤ 2	> 2
<i>Acinetobacter</i> spp. (iné infekcie ako meningitída)	≤ 2	> 8
<i>Acinetobacter</i> spp. (meningitída)	≤ 2	> 2
<i>Staphylococcus</i> spp.	poznámka ¹	poznámka ¹
<i>Enterococcus</i> spp.	--	--
<i>Streptococcus</i> skupiny A, B, C, G	poznámka ²	poznámka ²
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (iné infekcie ako meningitída)	≤ 2	> 2
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (meningitída)	≤ 0,25	> 0,25
Streptokoky skupiny <i>Viridans</i>	≤ 2	> 2
<i>Haemophilus influenzae</i> (iné infekcie ako meningitída)	≤ 2	> 2
<i>Haemophilus influenzae</i> (meningitída)	≤ 0,25	> 0,25
<i>Moraxella catarrhalis</i> ³	≤ 2	> 2
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	nedostatočné dôkazy	nedostatočné dôkazy
<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</i> a <i>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
Hraničné hodnoty nezávislé na druhu	≤ 2	> 8

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

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

³ Rezistentné izoláty sú veľmi zriedkavé alebo dosiaľ neboli hlásené. Identifikácia a výsledok testu antimikrobiálnej citlivosti akéhokoľvek takéhoto izolátu musia byť potvrdené a izolát je potrebné poslať do referenčného laboratória.

⁴ Klinické hraničné hodnoty pre závažné systémové infekcie spôsobené *N. meningitidis* (meningitída s alebo bez septikémie) boli stanovené len pre meropeném.

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

-- = Neodporúča sa robiť testovanie citlivosti, lebo tento druh nie je vhodným cieľom pre liečbu týmto liekom. Izoláty sa môžu hlásiť ako R bez predchádzajúceho testovania.

Prevalencia získanej rezistencie sa u vybraných druhov môže líšiť geograficky a v čase, a preto sa odporúča získať informácie o rezistencii z miestnych zdrojov, zvlášť pri liečbe závažných infekčných

ochorení. Ak je lokálna prevencia rezistencie taká, že prospešnosť liečiva je prinajmenšom pri niektorých druhoch infekcií otázna, treba si vyžiadať stanovisko odborníka.

Nasledujúca tabuľka obsahujúci zoznam patogénov je odvodená z klinických skúseností a liečebných odporúčaní.

Bežne citlivé kmene

Grampozitívne aeróby

Enterococcus faecalis^s

Staphylococcus aureus (citlivý na meticilín)^t

rod *Staphylococcus* (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 aeróby

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

Grampozitívne anaeróby

Clostridium perfringens

Peptoniphilus asaccharolyticus

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

Gramnegatívne anaeróby

Bacteroides caccae

skupina *Bacteroides fragilis*

Prevotella bivia

Prevotella disiens

Druhy, u ktorých môže byť problémom získaná rezistencia

Grampozitívne aeróby

Enterococcus faecium^{s†}

Gramnegatívne aeróby

rod *Acinetobacter*

Burkholderia cepacia

Pseudomonas aeruginosa

Mikroorganizmy s prirodzenou rezistenciou

Gramnegatívne aeróby

Stenotrophomonas maltophilia

rod *Legionella*

Iné mikroorganizmy

Chlamydophila pneumoniae

Chlamydophila psittaci

Coxiella burnetii

Mycoplasma pneumoniae

§ Druhy, ktoré vykazujú prirodzenú intermediárnu citlivosť.

£ Všetky stafylokoky rezistentné na metilín sú rezistentné na meropeném.

† Miera rezistencie $\geq 50\%$ v jednej alebo viacerých 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 jedincov je približne 1 hodina; priemerný distribučný objem je približne 0,25 l/kg (11-27 l) a priemerný klírens je 287 ml/min pri dávke 250 mg a klesá na 205 ml/min pri 2 g. 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 $\mu\text{g/ml}$, čo zodpovedá hodnotám AUC 39,3, 62,3 a 153 $\mu\text{g.h/ml}$. 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 jedincov s normálnou funkciou obličiek kumulácia meropenému nevyskytuje.

V štúdiu 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 polčasu porovnateľné ako u zdravých jedincov, avšak sa zaznamenal 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 peritoneálnych exsudátov.

Biotransformácia

Meropeném sa metabolizuje hydrolýzou betalaktámového kruhu za vzniku mikrobiologicky neaktívneho metabolitu. V podmienkach *in vitro* meropeném v porovnaní s imipenémom vykazuje zníženú citlivosť voči hydrolýze ľudskou dehydropeptidázou-I (DHP-I) a podanie DHP-I inhibítora nie je nutné.

Eliminácia

Meropeném sa primárne vylučuje nezmenený obličkami; približne 70 % (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, ako 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 jedincami (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 anurických pacientov.

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 jedincami 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 dojčiat a detí s infekciou mala pri dávkach 10, 20 a 40 mg/kg hodnoty C_{max} približujúce sa hodnotám u dospelých po podaní dávok 500, 1 000 a 2 000 mg. Porovnanie preukázalo konzistentnú farmakokinetiku medzi dávkami a polčasmi podobne ako u dospelých, s výnimkou najmladších jedincov (< 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 klírensu v plazme, čo zodpovedalo zníženiu klírensu kreatinínu v súvislosti s vekom a menšiemu poklesu nerenálneho klírensu. U starších pacientov sa nevyžaduje žiadna úprava dávky s výnimkou stredne 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 myši a psov len pri dávkach 2 000 mg/kg a viac po jednorazovom podaní a u opíc pri 500 mg/kg počas 7-dňového skúšania.

Meropeném je všeobecne dobre tolerovaný centrálnym nervovým systémom. Účinky boli pozorované v skúšaní akútnej toxicity na hlodavcoch v dávkach presahujúcich 1 000 mg/kg. LD_{50} pri intravenóznej dávke meropenému u hlodavcov je vyššia ako 2 000 mg/kg.

V štúdiách toxicity s opakovaným podávaním po dobu až 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 skúšaní na potkanoch v dávkach do 750 mg/kg a u opíc 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

4 roky

Intravenózna bolusová injekcia

Rekonštituované roztoky na intravenóznú injekciu sa majú použiť okamžite. Časový interval medzi začiatkom rekonštitúcie a ukončením podávania intravenózneho injekcie nemá prekročiť jednu hodinu.

Intravenózna infúzia

Rekonštituované roztoky sa majú riediť okamžite po rekonštitúcii. Časový interval medzi začiatkom rekonštitúcie a ukončením podávania intravenózneho infúzie nemá prekročiť jednu hodinu.

Rekonštituovaný roztok neuchovávať v mrazničke.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

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

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Injekčná liekovka z číreho skla s brómbutyllovou gumovou zátkou s hliníkovým tesnením a s fialovým (500 mg)/sivým (1 g) plastovým vyklápacím uzáverom. Injekčné liekovky sú zabalené v škatuľke.

Veľkosti balenia: 1 alebo 10 injekčných liekoviek.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Jedna injekčná liekovka je určená iba na jednorazové použitie.

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

Intravenózna bolusová injekcia

Meropeném používaný ako intravenózna bolusová injekcia sa má rekonštituovať sterilnou vodou na injekcie do dosiahnutia výslednej koncentrácie 50 mg/ml.

Rekonštitúcia netrvá dlhšie než 2 minúty.

Intravenózna infúzia

Meropeném určený pre intravenóznú infúziu je možné priamo rekonštituovať infúznym roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) alebo infúznym roztokom glukózy 50 mg/ml (5 %) a riediť tým istým rozpúšťadlom do dosiahnutia výslednej koncentrácie 1 až 20 mg/ml.

Po rekonštitúcii

Výsledkom rekonštitúcie je číry, bezfarebný až bledožltý roztok.

pH roztoku po rekonštitúcii je 7,3 až 8,3.

Roztok je potrebné pred použitím pretrepať. Pred podaním sa má liek vizuálne skontrolovať na prítomnosť častíc alebo zmenu sfarbenia. Má sa používať len číry bezfarebný až žltý roztok bez častíc.

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

AS KALCEKS

Krustpils iela 71E, Rīga, LV-1057, Lotyšsko

Tel.: +371 67083320

E-mail: kalceks@kalceks.lv

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Meropenem Kalceks 500 mg prášok na injekčný/infúzny roztok: 15/0225/23-S

Meropenem Kalceks 1 g prášok na injekčný/infúzny roztok: 15/0226/23-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 1. novembra 2023

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

08/2025