

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

ARCHIFAR 500 mg

ARCHIFAR 1 g

prášok na injekčný/infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

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

Jedna injekčná liekovka obsahuje 1 g bezvodého meropenému (vo forme trihydrátu meropenému).

Pomocná látka so známym účinkom: sodík

ARCHIFAR 500 mg: Jedna injekčná liekovka obsahuje 104 mg uhličitanu sodného, čo zodpovedá asi 2 mmol sodíka (asi 46 mg).

ARCHIFAR 1 g: Jedna injekčná liekovka obsahuje 208 mg uhličitanu sodného, čo zodpovedá asi 4 mmol sodíka (asi 92 mg).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na injekčný/infúzny roztok

Biely alebo svetložltý prášok

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

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

- Závažná pneumónia, vrátane nozokomiálnej pneumónie a pneumónie súvisiacej s mechanickou ventiláciou pľúc
- Broncho-pulmonálne infekcie v rámci cystickej fibrózy
- Komplikované infekcie močových ciest
- Komplikované intraabdominálne infekcie
- Infekcie vzniknuté počas pôrodu a po pôrode
- Komplikované infekcie kože a mäkkých tkanív
- Akútna bakteriálna meningitída

ARCHIFAR sa môže používať na liečbu neutropenických pacientov s horúčkou, ktorá je pravdepodobne dôsledkom bakteriálnej infekcie.

Liečba pacientov s bakterémiou, ktorá sa vyskytla, alebo existuje podozrenie, že súvisí s ktoroukoľvek z infekcií uvedených vyššie.

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

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Tabuľky uvedené nižšie poskytujú všeobecné odporúčania pre dávkovanie.

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

Dávka do 2 g trikrát denne u dospelých a dospelievajúcich a dávka do 40 mg/kg trikrát denne u detí je obzvlášť vhodná na liečbu niektorých typov infekcií ako sú infekcie vyvolané druhmi baktérii s nižšou citlivosťou (napr. *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* alebo *Acinetobacter spp.*) alebo veľmi závažné infekcie.

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

Dospelí a dospelievajúci vo veku 12 rokov a viac

Infekcia	Dávka podávaná každých 8 hodín
Závažná pneumónia, vrátane nozokomiálnej pneumónie a pneumónie súvisiacej s mechanickou ventiláciou pľúc	500 mg alebo 1 g
Broncho-pulmonálne infekcie v rámci cystickej fibrózy	2 g
Komplikované infekcie močových ciest	500 mg alebo 1 g
Komplikované intraabdominálne infekcie	500 mg alebo 1 g
Infekcie vzniknuté počas pôrodu a po pôrode	500 mg alebo 1 g
Komplikované infekcie kože a mäkkých tkanív	500 mg alebo 1 g
Akútna bakteriálna meningitída	2 g
Liečba neutropenických pacientov s horúčkou	1 g

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

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

Porucha funkcie obličiek

Keď je klírens kreatinínu nižší ako 51 ml/min, dávka u dospelých pacientov a dospelievajúcich sa má upraviť tak ako je uvedené nižšie. Dostupné sú limitované údaje podporujúce podávanie týchto upravených dávok pre jednotkovú dávku 2 g.

Klírens kreatinínu (ml/min)	Dávka (na základe "jednotkových" dávok v rozmedzí od 500 mg alebo 1 g alebo 2 g, pozri tabuľku vyššie)	Interval
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 možné odstrániť hemodialýzou a hemofiltráciou. Požadovaná dávka sa má podať po ukončení hemodialýzy.

U peritoneálne dialyzovaných pacientov nie sú stanovené žiadne odporúčania týkajúce sa dávkovania.

Porucha funkcie pečene

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

Starší pacienti

U starších pacientov s normálnou funkciou obličiek alebo s hodnotami klírensu kreatinínu nad 50 ml/min nie je potrebná žiadna úprava dávky.

Pediatrická populácia

Deti mladšie ako 3 mesiace

Bezpečnosť a účinnosť meropenému 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 uvádza nasledovná tabuľka:

Infekcia	Dávka podávaná každých 8 hodín
Závažná pneumónia, vrátane nozokomiálnej pneumónie a pneumónie súvisiacej s mechanickou ventiláciou pľúc	10 alebo 20 mg/kg
Broncho-pulmonálne infekcie v rámci cystickej fibrózy	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 neutropenických pacientov s horúčkou	20 mg/kg

Deti s hmotnosťou nad 50 kg

Dávkovanie ako u dospelých.

Nie sú skúsenosti u detí s poruchou funkcie obličiek.

Spôsob podávania

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

Pokyny na rekonštitúciu lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivosť na meropeném alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Precitlivosť na ktorúkoľvek inú karbapenémovú antibakteriálnu látku.
- Závažná precitlivosť (napr. anafylaktická reakcia, závažná kožná reakcia) na iné typy betalaktámových antibiotík (napr. penicilíny alebo cefalosporíny).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

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

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

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

Reakcie z precitlivosti

Tak ako u všetkých betalaktámových antibiotík sa vyskytli závažné a zriedkavo aj fatálne reakcie z precitlivosti (pozri časti 4.3 a 4.8).

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

Ak sa vyskytne závažná alergická reakcia, liečba sa má ukončiť a majú sa prijať vhodné opatrenia.

U pacientov, ktorí dostávali meropeném, boli hlásené závažné kožné nežiaduce reakcie (SCAR), ako je Stevensov-Johnsonov syndróm (SJS), toxická epidermálna nekrolýza (TEN), lieková reakcia s eozinofiliou a systémovými príznakmi (DRESS, *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*), multiformný erytém (EM) a akútna generalizovaná exantémová pustulóza (AGEP) (pozri časť 4.8). Ak sa objavia príznaky a symptómy naznačujúce tieto reakcie, meropeném sa má okamžite vysadiť a má sa zvážiť alternatívna liečba.

Pri iných beta-laktámových antibiotikách boli hlásené reakcie z precitlivosti, ktoré prešli do Kounisovho syndrómu (akútny alergický koronárny artériospazmus, ktorý môže vyústiť do infarktu myokardu, (pozri časť 4.8).

Rabdomyolýza

Pri používaní meropenému bola hlásená rabdomyolýza. Ak sa objavia prejavy alebo príznaky rabdomyolýzy, meropeném sa má vysadiť a má sa začať vhodná liečba (pozri časť 4.8).

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

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

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

Kolitída spojená s užívaním antibiotík

Výskyt kolitídy spojenej s užívaním antibiotík a pseudomembranóznej kolitídy bol hlásený takmer po všetkých antibakteriálnych liekoch vrátane meropenému a môže mať rozsah závažnosti od miernej až po život ohrozujúcu. Preto je dôležité zvážiť túto diagnózu u pacientov s výskytom hnačky počas alebo následne po podaní meropenému (pozri časť 4.8). Je potrebné zvážiť ukončenie liečby meropenémom a podanie špecifickej liečby infekcie vyvolanej *Clostridium difficile*. Lieky inhibujúce peristaltiku sa nemajú podávať.

Záchvaty

Zriedkavo sa vyskytli záchvaty počas liečby karbapenémami vrátane meropenému (pozri časť 4.8).

Sérokonverzia priameho antiglobulínového testu (Coombsov test)

Počas liečby meropenémom môžu byť výsledky priameho alebo nepriameho Coombsovho testu pozitívne.

Súbežné podávanie kyseliny valproovej/valproátu sodného/valpromidu

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

ARCHIFAR obsahuje sodík.

ARCHIFAR 500 mg: Tento liek obsahuje 46 mg sodíka v 500 mg injekčnej liekovke, čo zodpovedá 2,3 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

ARCHIFAR 1 g: Tento liek obsahuje asi 92 mg sodíka v 1 g injekčnej liekovke, čo zodpovedá 4,6 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa špecifické štúdie týkajúce sa interakcií s inými liekmi ako s probenecidom.

Probenecid vstupuje s meropenémom do kompetície o aktívnu tubulárnu sekréciu a tým spomaľuje vylučovanie meropenému obličkami, čo sa prejavuje zvýšením eliminačného polčasu a plazmatickej koncentrácie meropenému. Súbežné podávanie probenecidu s meropenémom si vyžaduje opatrnosť.

Potenciálny účinok meropenému na väzobné proteíny iných liekov alebo metabolizmus sa neskúmal. Väzba na proteíny je však taká nízka, že sa neočakávajú interakcie s inými zlúčeninami, založené na tomto mechanizme.

Pri súbežnom používaní kyseliny valproovej a karbapenémových antibiotík sa vyskytlo zníženie hladín kyseliny valproovej v krvi o 60 – 100 % približne za dva dni. 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 mnoho hlásení zvýšenia antikoagulačného účinku perorálne podávaných antikoagulancií vrátane warfarínu u pacientov, ktorí súbežne užívali antibiotiká. Riziko sa môže líšiť v závislosti od infekcie, veku a celkového stavu pacienta tak, že vplyv antibiotika na INR (*international normalised ratio*) je ťažké posúdiť. Odporúča sa, aby sa INR monitorovalo často počas a krátko po súbežnom podaní antibiotík a perorálneho antikoagulancia.

Pediatrická populácia

Interakčné štúdie boli vykonané len u dospelých.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú dostupné alebo sú známe iba obmedzené údaje o použití meropenému u gravidných žien.

Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame škodlivé účinky s ohľadom na reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3).

Ako preventívne opatrenie sa má vyhnúť použitiu meropenému počas gravidity.

Dojčenie

Bolo hlásené, že malé množstvo meropenému sa vylučuje do materského mlieka u ľudí. Meropeném sa nemá používať u dojčiacich žien, pokiaľ potenciálny prínos pre matku neprevýši potenciálne riziko pre dieťa.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

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

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Pri zhodnotení 4 872 pacientov s 5 026 liečebnými expozíciami meropenému boli najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami súvisiacimi s meropenémom: hnačka (2,3 %), vyrážka (1,4 %), nauzea/vracanie (1,4 %) a zápal v mieste podania (1,1 %). Najčastejším laboratórnym nežiaducim účinkom súvisiacim s meropenémom bola trombocytóza (1,6 %) a zvýšenie pečeňových enzýmov (1,5 – 4,3 %).

Tabuľkový prehľad rizika nežiaducich účinkov

V tabuľke nižšie sú uvedené všetky nežiaduce účinky zoradené podľa triedy orgánových systémov a frekvencie výskytu: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$) a neznáme (z dostupných údajov). V rámci každej skupiny frekvencie sú nežiaduce účinky zoradené na podľa klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 1

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduci účinok
Infekcie a nákazy	Menej časté	Orálna a vaginálna kandidóza
Poruchy krvi a lymfatického systému	Časté	Trombocytémia
	Menej časté	Agranulocytóza, hemolytická anémia, trombocytopénia, neutropénia, leukopénia, eozinofília
Poruchy imunitného systému	Menej časté	Anafylaxia (pozri časti 4.3 a 4.4), angioedém,
Poruchy metabolizmu a výživy	Menej časté	Hypokaliémia
Psychické poruchy	Zriedkavé	Delirium
Poruchy nervového systému	Časté	Bolesť hlavy
	Menej časté	Parestézia
	Zriedkavé	Záchvaty (pozri časť 4.4)
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Časté	Hnačka, abdominálna bolesť, vracanie, nauzea
	Menej časté	Kolitída spojená s antibiotikami (pozri časť 4.4)
Poruchy pečene a žlčových ciest	Časté	Zvýšenie transamináz, zvýšenie alkalického fosfatázy, zvýšenie laktátdehydrogenázy v krvi
	Menej časté	Liekom indukované poškodenie pečene*, 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 reakcia s eozinofíliou a systémovými príznakmi (DRESS), akútna generalizovaná exantémová pustulóza (pozri časť 4.4)
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Neznáme	Rabdomyolýza
Poruchy obličiek 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

*DILI zahŕňa hepatitídu a zlyhanie pečene

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Kounisov syndróm

Akútny koronárny syndróm spojený s alergickou reakciou (Kounisov syndróm) bol hlásený pri iných beta-laktámových antibiotikách (pozri časť 4.4).

Pediatrická populácia

ARCHIFAR je registrovaný pre deti staršie ako 3 mesiace. Na základe obmedzených dostupných údajov neexistuje dôkaz o zvýšenom riziku akejkoľvek nežiaducej reakcie na liek u detí. Všetky prijaté hlásenia boli v súlade s udalosťami pozorovanými u dospelých populácie.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedeného v [Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Relatívne predávkovanie je možné u pacientov s poruchou funkcie obličiek, ak nie je dávka podávaná tak, ako je uvedené v časti 4.2. Obmedzené postmarketingové skúsenosti naznačujú, že prípadné nežiaduce účinky v súvislosti s predávkovaním sú zhodné s profilom nežiaducich reakcií opísaným v časti 4.8, majú spravidla ľahký priebeh a po vysadení lieku alebo znížení dávky vymiznú. 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 cieľové miesta proteínu viažuceho penicilín (PVP).

Farmakokinetický/ farmakodynamický (PK/PD) vzťah

Podobne ako v prípade iných betalaktámových antibakteriálnych látok sa ukázalo, že čas, kedy plazmatické koncentrácie meropenému presahujú minimálnu inhibičnú koncentráciu ($T > MIC$) najlepšie koreluje s účinnosťou. V predklinických modeloch meropeném preukázal účinnosť, keď plazmatické koncentrácie prevyšovali MIC infikujúceho mikroorganizmu počas približne 40 % dávkovacieho intervalu. Tento cieľ nebol klinicky potvrdený.

Mechanizmus rezistencie

Bakteriálna rezistencia na meropeném môže byť dôsledkom: (1) zníženej priepustnosti vonkajšej membrány gramnegatívnych baktérií (kvôli zníženej tvorbe porínov) (2) zníženej afinite k cieľovým miestam PVP (3) zvýšenej expresii zložiek efluxnej pumpy a (4) tvorby betalaktamáz, ktoré hydrolyzujú karbapenémy.

V Európskej únii boli hlásené lokalizované ohniská infekcií spôsobených karbapeném-rezistentnými baktériami.

Na základe na cieľového miesta, neexistuje skrížená rezistencia medzi meropenémom a skupinami liečiv ako chinolóny, aminoglykozidy, makrolidy a tetracyklíny. Baktérie však môžu vykazovať rezistenciu na viac ako na jednu skupinu antibakteriálnych látok, ak príslušný mechanizmus zahŕňa nepriepustnosť pre niektoré zlúčeniny a/alebo efluxnú pumpu (pumpy).

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

Výskyt získanej rezistencie môže kolísť v závislosti od geografickej polohy a času pre vybrané druhy a lokálne informácie o rezistencii sú potrebné najmä pri liečbe ťažkých infekcií. Ak je lokálny výskyt rezistencie taký, že prínos liečiva je prinajmenšom u niektorých typov infekcií sporný, je potrebné sa poradiť s odborníkom.

Nasledujúca tabuľka obsahuje zoznam patogénov zistených na základe klinických skúseností a terapeutických pokynov.

Bežne citlivé kmene

Grampozitívne aeróbne baktérie

Enterococcus faecalis^x

Staphylococcus aureus (kmene citlivé na meticilín)^y

Staphylococcus species (kmene citlivé na meticilín) vrátane *Staphylococcus epidermidis*

Streptococcus agalactiae (skupina B)

skupina *Streptococcus milleri* (*S. anginosus*, *S. constellatus*, a *S. intermedius*)

Streptococcus pneumoniae

Streptococcus pyogenes (skupina A)

Gramnegatívne aeróbne baktérie

Citrobacter freundii

Citrobacter koseri

Enterobacter aerogenes

Enterobacter cloacae

Escherichia coli

Haemophilus influenzae

Klebsiella oxytoca

Klebsiella pneumoniae

Morganella morganii

Neisseria gonorrhoeae

Neisseria meningitidis

Proteus mirabilis

Proteus vulgaris

Serratia marcescens

Grampozitívne anaeróbne baktérie

Clostridium perfringens

Peptoniphilus asaccharolyticus

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

Gramnegatívne anaeróbne baktérie

Bacteroides caccae

Skupina *Bacteroides fragilis*

Prevotella bivia

Prevotella disiens

Druhy, pri ktorých získaná rezistencia môže predstavovať problém

Grampozitívne aeróbne baktérie

Enterococcus faecium^{x,z}

Gramnegatívne aeróbne baktérie

Acinetobacter species

Burkholderia cepacia

Pseudomonas aeruginosa

Mikroorganizmy s prirodzenou rezistenciou

Gramnegatívne aeróbne baktérie

Stenotrophomonas maltophilia

Legionella species

Iné mikroorganizmy

Clamydophilla pneumoniae

Chlamydomphilla psitaci

Coxiella burnetii

Mycoplasma pneumoniae

^x Kmene vykazujúce prirodzenú intermediárnu citlivosť

^y Všetky stafylokoky rezistentné na meticilín sú rezistentné na meropeném

^z Pomer rezistencie $\geq 50\%$ v jednej alebo viac krajinách EÚ

Sopľavka a melioidóza

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Priemerný plazmatický polčas u zdravých 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 250 mg s poklesom na 205 ml/min pri 2 g. Dávkami 500, 1 000 a 2000 mg pri infúznom podaní v priebehu 30 minút sa dosiahnu 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, v uvedenom poradí. Hodnoty C_{max} po infúzii v priebehu 5 minút sú 52 a 112 µg/ml po dávkach 500 a 1000 mg, v uvedenom poradí. Po dávkach opakovaných v 8-hodinových intervaloch nedochádza u osôb s normálnou funkciou obličiek ku kumulácii meropenému.

V štúdiu s 12 pacientmi, ktorým sa podával meropeném 1000 mg v 8-hodinových intervaloch po chirurgickom zákroku z dôvodu intraabdominálnych infekcií boli C_{max} a polčas porovnateľné ako u zdravých osôb, zaznamenal sa však vyšší distribučný objem 27 litrov.

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, svaly a do peritoneálnych exsudátov.

Metabolizmus

Meropeném sa metabolizuje hydrolýzou betalaktámového kruhu, vytvorením mikrobiologicky neaktívneho metabolitu. V podmienkach *in vitro* meropeném vykazuje zníženú citlivosť voči

hydrolyze ľudskou dehydropeptidázou-I (DHP-I) v porovnaní s imipenémom a nie je potrebné súbežne podávať inhibítor DHP-I.

Eliminácia

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

Porucha funkcie obličiek

Poškodenie funkcie obličiek spôsobuje zvýšenú AUC v plazme a dlhší polčas meropenému. AUC meropenému sa zvýšila 2,4-násobne u pacientov so stredne ťažkou poruchou renálnej funkcie (CrCl 33 – 74 ml/min), 5-násobne u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (CrCl 4 – 23 ml/min) a 10-násobne u hemodialyzovaných pacientov (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 ťažkou až ťažkou poruchou funkcie obličiek (pozri časť 4.2).

Meropeném je možno odstrániť 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 osobami s rovnakou funkciou obličiek. Populačný model odvodený z údajov od 79 pacientov s intraabdominálnou infekciou alebo pneumóniou poukázal na závislosť stredného objemu od hmotnosti a klírnsu od klírnsu kreatinínu a veku.

Pediatrickí pacienti

Farmakokinetika u dojčiat a detí s infekciou pri dávkach 10, 20 a 40 mg/kg vykazovala hodnoty C_{max} približujúce sa hodnotám u dospelých po dávkach 500, 1000 a 2000 mg, v uvedenom poradí. Porovnanie poukázalo na zhodu vo farmakokinetike medzi dávkami a polčasmi celkovo podobnými u dospelých, s výnimkou najmladších detí (< 6 mesiacov $t_{1/2}$ 1,6 h). Priemerné hodnoty klírnsu meropenému boli 5,8 ml/min/kg (6 – 12 rokov), 6,2 ml/min/kg (2 – 5 rokov), 5,3 ml/min/kg (6 – 23 mesiacov) a 4,3 ml/min/kg (2 – 5 mesiacov). Približne 60 % dávky sa vylučuje močom v priebehu 12 hodín ako meropeném a ďalších 12 % ako metabolit. Koncentrácie meropenému v cerebrospinálnej tekutine u detí s meningitídou dosahujú približne 20 % súbežných hladín v plazme, hoci individuálne rozdiely sú významné.

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

Starší pacienti

Farmakokinetické štúdie u zdravých starších osôb (65 – 80 rokov) poukázali na zníženie klírnsu v plazme, čo zodpovedalo zníženiu klírnsu kreatinínu v súvislosti s vekom a menšiemu poklesu nerenálneho klírnsu. U starších pacientov sa nevyžaduje žiadna úprava dávky s výnimkou stredne ťažkej až ťažkej poruchy funkcie obličiek (pozri časť 4.2).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Štúdie na zvieratách preukázali, že meropeném je dobre tolerovaný obličkami. Histologický dôkaz renálneho tubulárneho poškodenia pri myšiach a psoch bol zistený len pri dávkach 2000 mg/kg a viac po jednorazovom podaní a pri opiciach 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 1000 mg/kg.

LD₅₀ pri intravenózne dávke meropenému pri hlodavcoch je väčšia než 2000 mg/kg.

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

V konvenčných testoch vykonaných na potkanoch s dávkami až do 750 mg/kg a opiciach s dávkami až do 360 mg/kg sa neprejavili žiadne mutagénne účinky a neboli zistené žiadne známky reprodukčnej toxicity vrátane teratogénneho potenciálu.

Nebol zistený žiadny dôkaz zvýšenej citlivosti na meropeném pri mladých zvieratách v porovnaní s dospelými. Intravenózna lieková forma bola v štúdiách na zvieratách dobre tolerovaná.

Jediný metabolit meropenému mal v štúdiách na zvieratách podobný profil toxicity.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Zoznam pomocných látok

Uhličitán 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:

Injekčný roztok na intravenóznou bolusovú injekciu

Roztok na bolusovú injekciu s konečnou koncentráciou 50 mg/ml sa pripraví rozpustením lieku vo vode na injekcie.

Chemická a fyzikálna stabilita pre použitie pripraveného roztoku na bolusovú injekciu sa preukázala počas 3 hodín pri teplote do 25 °C alebo 9 hodín v chladničke (2 °C – 8 °C).

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

Ak sa liek nepoužije okamžite, za dĺžku a podmienky jeho uchovávania je zodpovedný používateľ.

Infúzny roztok na intravenóznou infúziu

Infúzny roztok s konečnou koncentráciou 1 až 20 mg/ml sa pripraví rozpustením lieku buď v 0,9 % infúznom roztoku chloridu sodného alebo 5 % infúznom roztoku glukózy.

Chemická a fyzikálna stabilita pre použitie pripraveného infúzneho roztoku použitím 0,9 % roztoku chloridu sodného sa preukázala počas 3 hodín pri teplote do 25 °C alebo 12 hodín v chladničke (2 °C – 8 °C).

Infúzny roztok pripravený použitím 5 % roztoku glukózy sa má použiť okamžite po rekonštitúcii.

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

Ak sa liek nepoužije okamžite, za dĺžku a podmienky jeho uchovávania je zodpovedný používateľ.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Neuchovávajte v mrazničke.

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

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Bezfarebná sklenená injekčná liekovka (trieda I) s nominálnym objemom 20 ml (ARCHIFAR 500 mg) a 30 ml (ARCHIFAR 1 g) s brómbutylovou gumovou zátkou a hliníkovým uzáverom alebo s hliníkovým uzáverom s modrým plastovým odnímateľným viečkom „flip-off“.

Veľkosť balenia

10, 25, 50 alebo 100 injekčných liekoviek

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Počas prípravy a podávania sa musí použiť štandardná aseptická technika. Pred použitím pripravený roztok pretrepte. Injekčná liekovka je iba na jednorazové použitie.

Injekčný roztok

Meropeném používaný ako bolusová intravenózna injekcia sa má nariediť sterilnou vodou na injekcie na konečnú koncentráciu približne 50 mg/ml:

Dávka ARCHIFARU	Množstvo „vody na injekcie“ potrebné na nariedenie
500 mg (miligramov)	10 ml (mililitrov)
1 g (gram)	20 ml
1,5 g	30 ml
2 g	40 ml

Infúzny roztok

Meropeném určený na intravenóznú infúziu je možné priamo rozriediť s 0,9 % roztokom chloridu sodného alebo 5 % roztokom glukózy na konečnú koncentráciu 1 – 20 mg/ml.

Liek je treba po zriedení pred podaním vizuálne skontrolovať za účelom zistenia, poškodenia obalu alebo akéhokoľvek viditeľného znaku poškodenia a zneškodniť akýkoľvek roztok, v ktorom sú poškodenia pozorované.

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

MEDOCHEMIE Ltd., 1-10 Constantinoupoleos Street, 3011 Limassol, Cyprus

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

ARCHIFAR 500 mg : 15/0738/11-S

ARCHIFAR 1 g: 15/0739/11-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE / PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 25. novembra 2011

Dátum posledného predĺženia registrácie: 22. mája 2019

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

10/2025