

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

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

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Meropenem ASH 500 mg
Jedna injekčná liekovka obsahuje 500 mg meropenému vo forme trihydrátu meropenému.

Meropenem ASH 1 000 mg
Jedna injekčná liekovka obsahuje 1 000 mg meropenému vo forme trihydrátu meropenému.

Pomocná látka so známym účinkom:

Jedna injekčná liekovka lieku Meropenem ASH 500 mg obsahuje 104 mg uhličitanu sodného, čo zodpovedá približne 2,0 mekv sodíka (približne 45 mg).

Jedna injekčná liekovka lieku Meropenem ASH 1 000 mg obsahuje 208 mg uhličitanu sodného, čo zodpovedá približne 4,0 mekv sodíka (približne 90 mg).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na injekčný/infúzny roztok.

Biely až biely so žltkastým odtieňom alebo svetložltý prášok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Meropenem ASH je indikovaný dospelým a deťom vo veku 3 mesiacov a starším na liečbu nasledujúcich infekcií (pozri časti 4.4 a 5.1):

- závažná pneumónia, vrátane nozokomiálnej pneumónie a pneumónie spojenej s mechanickou ventiláciou pľúc
- bronchopulmonálne infekcie pri cystickej fibróze
- komplikované infekcie močových ciest
- komplikované intraabdominálne infekcie
- pôrodné a popôrodné infekcie
- komplikované infekcie kože a mäkkých tkanív
- akútna bakteriálna meningitída.

Meropenem ASH sa môže používať na liečbu neutropenických pacientov s horúčkou, pri ktorej je podozrenie, že je spôsobená bakteriálnou infekciou.

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

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

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Tabuľky uvedené nižšie poskytujú všeobecné odporúčania na dávkovanie.

Podávaná dávka meropenému a dĺžka liečby majú zohľadňovať typ liečenej infekcie, vrátane jej závažnosti, a klinickú odpoveď 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 zvlášť vhodná dávka až do 2 g trikrát denne u dospelých a dospievajúcich a dávka až do 40 mg/kg trikrát denne u detí.

Pri liečbe pacientov s renálnou insuficienciou je potrebné ďalšie prehodnotenie dávkovania (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 g
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 g
Liečba neutropenických pacientov s horúčkou	1 000 mg

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

Prípadne sa dávky do 1 000 mg môžu podávať formou intravenózneho bolusovej injekcie trvajúcej približne 5 minút. Existujú iba obmedzené údaje o bezpečnosti podporujúce podávanie 2 g formou intravenózneho bolusovej injekcie u dospelých.

Porucha funkcie obličiek

Dávka pre dospelých a dospievajúcich s klírensom kreatinínu nižším ako 51 ml/min sa má upraviť podľa pokynov uvedených nižšie. Dostupné sú obmedzené údaje podporujúce podávanie týchto upravených dávok pre jednotkovú dávku 2 g.

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

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

Pre peritoneálne dialyzovaných pacientov nie je stanovené žiadne odporúčanie na dávkovanie.

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

Účinnosť a bezpečnosť meropenému u detí mladších ako 3 mesiace nebola stanovená a nebol zistený optimálny dávkovací režim. Avšak, obmedzené farmakokinetické údaje naznačujú, že vhodnou dávkou môže byť 20 mg/kg každých 8 hodín (pozri časť 5.2).

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

Odporúčané dávkovacie režimy sú uvedené v tabuľke nižšie:

Infekcia	Dávka podaná každých 8 hodín
Závažná pneumónia, vrátane nozokomiálnej pneumónie a pneumónie spojennej 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 neutropenických pacientov s horúčkou	20 mg/kg

Deti s telesnou hmotnosťou nad 50 kg

Má sa podať rovnaká dávka ako u dospelých.

Nie sú žiadne skúsenosti u detí s poruchou funkcie obličiek.

Spôsob podávania

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

Pokyny na rekonštitúciu lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Precitlivosť na akékoľvek iné karbapenémové antibiotikum.

Závažná precitlivosť (napr. anafylaktická reakcia, závažná kožná reakcia) na akýkoľvek iný typ betalaktámového antibiotika (napr. penicilíny alebo cefalosporíny).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

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

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

Rezistencia druhov *Enterobacterales*, *Pseudomonas aeruginosa* a *Acinetobacter* spp. na penémy sa líši v rámci Európskej únie. Predpisujúci lekári majú vziať do úvahy lokálnu prevalenciu rezistencie týchto baktérií na penémy.

Hypersenzitívne reakcie

Tak ako pri všetkých betalaktámových antibiotikách, aj pri tomto lieku sa vyskytli 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 dôkladne preveriť predchádzajúce reakcie z precitlivenosti na betalaktámové antibiotiká.

Ak sa objaví závažná alergická reakcia, musí sa podávanie lieku prerušiť a prijať vhodné opatrenia.

U pacientov, ktorí dostávali meropeném, boli hlásené 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 musí okamžite vysadiť a má sa zvážiť iná možná liečba.

U iných betalaktámových antibiotík boli hlásené reakcie z precitlivenosti, ktoré progredovali do Kounisovho syndrómu (akútny alergický koronárny arteriospazmus, ktorý môže viesť k infarktu myokardu, pozri časť 4.8).

Rabdomyolýza

Rabdomyolýza bola hlásená pri použití meropenému. Ak sa objavia prejavy a príznaky rabdomyolýzy, podávanie meropenému sa má ukončiť a má sa začať vhodná liečba (pozri časť 4.8).

Kolitída v dôsledku antibiotickej liečby

Kolitída v dôsledku antibiotickej liečby a pseudomembranózna kolitída sa vyskytla takmer pri všetkých antibiotikách vrátane meropenému a môže mať rozsah závažnosti od miernej až po život ohrozujúcu. Preto je dôležité zvážiť túto diagnózu u pacientov s výskytom hnačky počas alebo následne po podaní meropenému (pozri časť 4.8). Je potrebné zvážiť ukončenie liečby meropenémom a podanie špecifickej liečby infekcie vyvolanej *Clostridioides difficile*. Lieky inhibujúce peristaltiku sa nemajú podávať.

Záchvaty

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

Liekom indukované poškodenie pečene (*Drug-Induced Liver Injury, DILI*)

Počas liečby meropenémom sa má dôkladne sledovať funkcia pečene z dôvodu rizika DILI (pozri časť 4.8). Ak sa vyskytne závažné DILI, má sa zvážiť prerušenie liečby podľa klinického nálezu. S liečbou meropenémom sa má opätovne začať, len ak sa považuje za nutnú.

Použitie u pacientov s ochorením pečene: u pacientov s už prítomnými poruchami pečene sa má počas liečby meropenémom sledovať funkcia pečene. Nie je nutná žiadna úprava dávkovania (pozri časť 4.2).

Sérokonverzia priameho antiglobulínového testu (Coombsov test)

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

Súbežné podávanie kyseliny valproovej/valproátu sodného/valpromidu

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

Meropenem ASH obsahuje sodík

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

Meropenem ASH 1 000 mg: Tento liek obsahuje 90 mg sodíka v jednej injekčnej liekovke, čo zodpovedá 4,5 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

4.5 Liekové a iné interakcie

Okrem štúdie s probenecidom sa neuskutočnili žiadne špecifické interakčné štúdie.

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

Probenecid

Probenecid súťaží s meropenémom o aktívnu tubulárnu sekréciu, a tým spomaľuje vylučovanie meropenému obličkami, čo sa prejavuje predĺžením eliminačného polčasu a zvýšením plazmatickej koncentrácie meropenému. Ak sa probenecid podáva súbežne s meropenémom, je potrebná opatrnosť.

Kyselina valproová

Pri súbežnom používaní kyseliny valproovej a karbapenémových antibiotík sa vyskytlo zníženie hladín kyseliny valproovej v krvi o 60 – 100 % počas približne dvoch dní. Vzhľadom na rýchly nástup a 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 antikoagulanty

Súbežné podávanie antibiotík s warfarínom môže zvýšiť jeho antikoagulačný účinok. Bolo hlásených mnoho prípadov zvýšenia antikoagulačného účinku perorálne podávaných antikoagulantov vrátane warfarínu u pacientov, ktorí súbežne užívali antibiotiká. Riziko sa môže líšiť v závislosti od typu infekcie, veku a celkového stavu pacienta, takže podiel antibiotika na zvýšení medzinárodného normalizovaného pomeru (*International Normalised Ratio*, INR) je ťažké posúdiť. Odporúča sa časté sledovanie INR počas súbežného podávania antibiotík a perorálneho antikoagulantu a krátko po ňom.

Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii alebo je iba obmedzené množstvo údajov o použití meropenému u gravidných žien. Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame škodlivé účinky z hľadiska reprodukčnej toxicity (pozri časť 5.3).

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

Dojčenie

Bolo hlásené, že malé množstvo meropenému sa vylučuje do ľudského mlieka. 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 potrebné vziať do úvahy, že pri liečbe meropenémom boli hlásené bolesti hlavy, parestézia a kŕče.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Z hodnotení 4 872 pacientov s 5 026 expozíciami liečbe meropenémom boli najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami súvisiacimi s meropenémom: hnačka (2,3 %), vyrážka (1,4 %), nauzea/vracanie (1,4 %) a zápal v mieste podania injekcie (1,1 %). Najčastejšie hlásenými laboratórnymi testami zistenými nežiaducimi účinkami súvisiacimi s meropenémom boli trombocytóza (1,6 %) a zvýšenie hladiny pečeňových enzýmov (1,5 – 4,3 %).

Tabuľkový prehľad rizika nežiaducich účinkov

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

Tabuľka č. 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, trombocytopenia, 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	delírium
Poruchy nervového systému	časté	bolesť hlavy
	menej časté	parestézia
	zriedkavé	záchvaty (kŕče) (pozri časť 4.4)
Poruchy gastrointestinálneho traktu	časté	hnačka, abdominálna bolesť, vracanie, nauzea
	menej časté	kolitída súvisiaca s antibiotikami (pozri časť 4.4)
Poruchy pečene a žľových ciest	časté	zvýšenie hladiny transamináz, zvýšenie hladiny alkalickkej fosfatázy v krvi, zvýšenie hladiny laktátdehydrogenázy v krvi
	menej časté	zvýšenie koncentrácie bilirubínu v krvi, liekom indukované poškodenie pečene*
Poruchy kože a podkožného tkaniva	časté	vyrážka, svrbenie
	menej časté	toxická epidermálna nekrolýza, Stevensov-Johnsonov syndróm, multiformný erytém (pozri časť 4.4), žihľavka
	neznáme	liekmi vyvolaná reakcia s eozinofíliou a systémovými príznakmi (DRESS), akútna generalizovaná exantémová pustulóza (AGEP) (pozri časť 4.4)
Poruchy pohybového aparátu a spojivového tkaniva	neznáme	rabdomyolýza
Poruchy obličiek a močových ciest	menej časté	zvýšenie hladiny kreatinínu v krvi, zvýšenie hladiny močoviny v krvi
	časté	zápal, bolesť

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	menej časté	tromboflebitída, bolesť v mieste podania injekcie
--	-------------	---

* DILI zahŕňa hepatitídu a zlyhanie pečene.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Kounisov syndróm

Akútny koronárny syndróm spojený s alergickou reakciou (Kounisov syndróm) bol hlásený pri použití iných betalaktámových antibiotík (pozri časť 4.4).

Pediatrická populácia

Meropenem ASH je schválený na použitie u detí vo veku od 3 mesiacov. Neexistuje dôkaz o zvýšenom riziku akéhokoľvek nežiaduceho účinku u detí na základe obmedzených dostupných údajov. Všetky prijaté hlásenia sú konzistentné s prípadmi pozorovanými u dospelých.

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 akéhokoľvek 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 podávaná tak, ako je uvedené v časti 4.2. Obmedzené skúsenosti po uvedení lieku na trh naznačujú, že ak sa v dôsledku predávkovania vyskytnú nežiaduce reakcie, sú zhodné s profilom nežiaducich reakcií opísaným v časti 4.8, majú spravidla ľahký priebeh a po vysadení lieku alebo znížení dávky vymiznú. Je potrebné zvážiť symptomatickú liečbu.

U osôb s normálnou funkciou obličiek dochádza k rýchlemu vylučovaniu obličkami.

Meropeném a jeho metabolit je možné 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 naviazaním sa na proteíny viažuce penicilín (*penicillin-binding proteins*, PBP).

Farmakokinetický/farmakodynamický (FK/FD) vzťah

Podobne ako v prípade iných betalaktámových antibiotík sa ukázalo, že čas, kedy koncentrácie meropenému presahujú minimálne inhibičné koncentrácie (MIC) ($t > MIC$), najlepšie koreluje s účinnosťou. V predklinických modeloch preukázal meropeném aktivitu, keď plazmatické koncentrácie presiahli MIC infekčných organizmov po dobu približne 40 % dávkovacieho intervalu. Táto cieľová hodnota nebola klinicky potvrdená.

Mechanizmus rezistencie

Bakteriálna rezistencia na meropeném môže byť dôsledkom: (1) zníženej priepustnosti vonkajšej membrány gramnegatívnych baktérií (kvôli zníženej produkcii porínov), (2) zníženej afinity k

cieľovým PBP, (3) zvýšenej exprese zložiek efluxnej pumpy a (4) produkcie betalaktamáz, ktoré môžu hydrolyzovať karbapenémy.

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

Medzi meropenémom a skupinami liečiv ako sú chinolóny, aminoglykozidy, makrolidy a tetracyklíny neexistuje skrížená rezistencia cieľových mikroorganizmov. Baktérie však môžu vykazovať rezistenciu na viac ako na jednu skupinu antibiotík, ak rezistencia vznikla na podklade nepriepustnosti a/alebo efluxnej pumpy (púmp).

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/en/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Prevalencia získanej rezistencie u vybraných druhoch sa môže líšiť v závislosti od geografickej polohy a času a je potrebné získať lokálne informácie o rezistencii, najmä pri liečbe ťažkých infekcií. Ak je lokálna prevalencia rezistencie taká, že prospešnosť liečiva je prinajmenšom pri niektorých typoch infekcií otázná, je potrebné si vyžiadať stanovisko odborníka.

Nasledujúci zoznam patogénov je odvodený z klinických skúseností a terapeutických odporúčaní.

Bežne citlivé druhy

Grampozitívne aeróby

Enterococcus faecalis^s

Staphylococcus aureus (citlivé na meticilín)^t

Staphylococcus spp. (citlivé na meticilín) vrátane *Staphylococcus epidermidis*

Streptococcus agalactiae (skupina B)

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

Streptococcus pneumoniae

Streptococcus pyogenes (skupina A)

Gramnegatívne aeróby

Citrobacter freundii

Citrobacter koseri

Enterobacter cloacae

Escherichia coli

Haemophilus influenzae

Klebsiella aerogenes

Klebsiella oxytoca

Klebsiella pneumoniae

Morganella morganii

Neisseria meningitidis

Proteus mirabilis

Proteus vulgaris

Serratia marcescens

Grampozitívne anaeróby

Clostridium perfringens

Peptoniphilus asaccharolyticus

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

Gramnegatívne anaeróby

Bacteroides caccae

skupina *Bacteroides fragilis*
Prevotella bivia
Prevotella disiens

Druhy, pri ktorých môže byť získaná rezistencia problémom
Grampozitívne aeróby
Enterococcus faecium^{§†}

Gramnegatívne aeróby
Acinetobacter spp.
Burkholderia cepacia
Pseudomonas aeruginosa

Prirodzene rezistentné organizmy
Gramnegatívne aeróby
Stenotrophomonas maltophilia
Legionella spp.

Iné mikroorganizmy
Chlamydia pneumoniae
Chlamydia psittaci
Coxiella burnetii
Mycoplasma pneumoniae

§ Druhy vykazujúce prirodzenú strednú citlivosť.

£ Všetky stafylokoky rezistentné na meticilín sú rezistentné na meropeném.

† Miera rezistencie > 50 % v jednej alebo viacerých krajinách EÚ.

Sopľavka a melioidóza: Použitie meropenému u ľudí sa zakladá na *in vitro* údajoch o citlivosti u *B. mallei* a *B. 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 dávke 250 mg s poklesom na 205 ml/min pri dávke 2 g. S dávkami 500, 1 000 a 2 000 mg pri infúznom podaní v trvaní 30 minút sa dosiahnu priemerné hodnoty $c_{\max}$ približne 23, 49 a 115 µg/ml, čo v tomto poradí zodpovedá hodnotám AUC 39,3; 62,3 a 153 µg.h /ml. Hodnoty $c_{\max}$ po infúzii trvajúcej 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 nedochádza u osôb s normálnou funkciou obličiek ku kumulácii meropenému.

V štúdií s 12 pacientmi, ktorým bol po chirurgickom zákroku podávaný meropeném 1 000 mg v 8-hodinových intervaloch z dôvodu intraabdominálnych infekcií, boli hodnoty $c_{\max}$ a polčas porovnateľné ako u zdravých osôb, zaznamenal sa však vyšší distribučný objem 27 l.

Distribúcia

Priemerná väzba meropenému na plazmatické bielkoviny bola približne 2 % a nezávisela od koncentrácie. Po rýchlom podaní (5 minút alebo menej) je farmakokinetika biexponenciálna, ale po 30-minútovej infúzii je to oveľa menej zreteľné. Ukázalo sa, že meropeném dobre preniká do viacerých telesných tekutín a tkanív: vrátane pľúc, bronchiálneho sekrétu, žlče, cerebrospinálneho moku, gynekologických tkanív, kože, fascií, svalov a peritoneálnych exsudátov.

Biotransformácia

Meropeném sa metabolizuje hydrolýzou betalaktámového kruhu za vzniku mikrobiologicky neaktívneho metabolitu. Meropeném vykazuje *in vitro* zníženú citlivosť na hydrolýzu ľudskou

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

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 prechádza filtráciou aj tubulárnou sekréciou.

Porucha funkcie obličiek

Porucha funkcie obličiek spôsobuje zvýšenú AUC v plazme a dlhší polčas meropenému. AUC meropenému sa zvýšila 2,4-násobne u pacientov so stredne ťažkou poruchou renálnej funkcie (CrCl 33 – 74 ml/min), 5-násobne u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (CrCl 4 – 23 ml/min) a 10-násobne u hemodialyzovaných pacientov (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 odstrániteľný hemodialýzou a hodnota klírensu počas hemodialýzy je približne 4-krát vyššia 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 u 79 pacientov s intraabdominálnou infekciou alebo pneumóniou poukázal na závislosť centrálneho objemu od telesnej hmotnosti a klírensu od klírensu kreatinínu a veku.

Pediatrická populácia

Farmakokinetika u dojčiat a detí s infekciou mala pri dávkach 10, 20 a 40 mg/kg hodnoty c_{max} približujúce sa hodnotám u dospelých po dávkach 500, 1 000 a 2 000 mg. Porovnanie ukázalo zhodu vo farmakokinetike medzi dávkami a polčasmi podobne ako u dospelých, s výnimkou najmladších pacientov (< 6 mesiacov $t_{1/2}$ 1,6 h). Priemerné hodnoty klírensu meropenému boli 5,8 ml/min/kg (6 – 12 rokov); 6,2 ml/min/kg (2 – 5 rokov); 5,3 ml/min/kg (6 – 23 mesiacov) a 4,3 ml/min/kg (2 – 5 mesiacov). Približne 60 % dávky sa vylučuje močom v priebehu 12 hodín ako meropeném a ďalších 12 % ako metabolit. Koncentrácie meropenému v cerebrospinálnej tekutine u detí s meningitídou dosahujú približne 20 % súbežných hladín v plazme, hoci individuálne rozdiely medzi osobami sú výrazné.

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

Starší pacienti

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

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Štúdie na zvieratách preukázali, že meropeném je dobre tolerovaný obličkami. Histologický dôkaz renálneho tubulárneho poškodenia u myši a psov bol zistený len pri dávkach 2 000 mg/kg a vyšších po jednorazovom podaní a u opíc pri 500 mg/kg počas 7-dňovej štúdie.

Meropeném je všeobecne dobre tolerovaný centrálnym nervovým systémom. Účinky boli pozorované v štúdiách akútnej toxicity na hlodavcoch pri dávkach presahujúcich 1 000 mg/kg.

LD₅₀ pri intravenózne dávke meropenému u hlodavcov je vyššia ako 2 000 mg/kg.

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

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

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

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

Posúdenie environmentálneho rizika preukázalo, že meropeném trihydrát môže predstavovať riziko pre vodné prostredie (pozri časť 6.6).

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

uhličitan sodný, bezvodý

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:

Podanie intravenózne bolusovej injekcie

Roztok na bolusovú injekciu sa pripraví rozpustením lieku vo vode pre injekcie na konečnú koncentráciu 50 mg/ml. Chemická a fyzikálna stabilita pripraveného roztoku na bolusovú injekciu bola preukázaná počas 3 hodín pri teplote do 25°C alebo 12 hodín pri uchovávaní v chladničke (2 – 8°C).

Z mikrobiologického hľadiska, pokiaľ spôsob otvorenia/rekonštitúcie/riedenia nevyklučuje riziko mikrobiálnej kontaminácie, má sa liek použiť okamžite.

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

Podanie intravenózne infúzie

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

fyzikálna stabilita infúzneho roztoku pripraveného s použitím 0,9 % infúzneho roztoku chloridu sodného bola preukázaná počas 3 hodín pri teplote do 25°C alebo 24 hodín pri uchovávaní v chladničke (2 – 8°C).

Rekonštituovaný roztok lieku v 5 % roztoku glukózy sa má použiť okamžite.

Z mikrobiologického hľadiska, pokiaľ spôsob otvorenia/rekonštitúcie/riedenia nevylučuje riziko mikrobiálnej kontaminácie, má sa liek použiť okamžite.

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

Rekonštituované roztoky sa nesmú zmrazovať.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Rekonštituovaný roztok sa nesmie zmrazovať.

Podmienky uchovávania lieku po rekonštitúcii, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Meropenem ASH 500 mg prášok je balený v injekčnej liekovke z číreho borosilikátového skla typu I s objemom 30 ml, uzatvorenej zátkou (sivá brómbutylová guma) a hliníkovým viečkom.

Meropenem ASH 1 000 mg prášok je balený v injekčnej liekovke z číreho borosilikátového skla typu I s objemom 30 ml, uzatvorenej zátkou (sivá brómbutylová guma) a hliníkovým viečkom.

Liek sa dodáva v balení s 1 injekčnou liekovkou.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Injekcia

Meropeném používaný ako bolusová intravenózna injekcia sa má rekonštituovať so sterilnou vodou na injekcie.

Infúzia

Na intravenóznú infúziu môžu byť injekčné liekovky s meropenémom priamo rekonštituované s 0,9 % infúznym roztokom chloridu sodného alebo s 5 % infúznym roztokom glukózy.

Každá injekčná liekovka je určená iba na jednorazové použitie.

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

Roztok sa má pred použitím pretrepať.

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

Tento liek môže predstavovať riziko pre životné prostredie (pozri časť 5.3).

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

ASH s.r.o.
Krmanova 1
040 01 Košice
Slovenská republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Meropenem ASH 500 mg prášok na injekčný/infúzny roztok: 15/0405/25-S

Meropenem ASH 1 000 mg prášok na injekčný/infúzny roztok: 15/0406/25-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

12/2025