

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Meropenem Pontus 500 mg prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje

Meropenem Pontus 1000 mg prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Meropenem Pontus 500 mg prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje

Ena viala vsebuje meropenem trihidrat, ki ustreza 500 mg brezvodnega meropenema.

Meropenem Pontus 1000 mg prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje

Ena viala vsebuje meropenem trihidrat, ki ustreza 1000 mg brezvodnega meropenema.

Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena viala s 500 mg meropenema vsebuje 104 mg natrijevega karbonata, kar ustreza približno 2,0 mEq natrija (približno 45,1 mg) natrija.

Ena viala s 1000 mg meropenema vsebuje 208 mg natrijevega karbonata, kar ustreza približno 4,0 mEq natrija (približno 90,2 mg) natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje

bel do svetlo rumen kristalinični prašek brez vidnih aglomeratov

pH vrednost rekonstituirane raztopine: 7,3 do 8,3

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Meropenem Pontus je pri odraslih in otrocih, starih 3 mesece ali več, indicirano za zdravljenje naslednjih okužb (glejte poglavji 4.4 in 5.1):

- hude pljučnice, vključno z bolnišnično pljučnico in pljučnico zaradi uporabe respiratorja (ventilatorska pljučnica),
- bronhopulmonalnih okužb pri cistični fibrozi,
- zapletenih okužb sečil,

- zapletenih intraabdominalnih okužb,
- intra- in postpartalnih okužb,
- zapletenih okužb kože in mehkih tkiv,
- akutnega bakterijskega meningitisa.

Zdravilo Meropenem Pontus se lahko uporablja za zdravljenje nevtropeničnih bolnikov z zvišano telesno temperaturo, če obstaja sum, da je vzrok zvišane temperature bakterijska okužba.

Zdravljenje bolnikov z bakteriemijo, ki se pojavi s, ali domnevno v povezavi s katero izmed zgoraj navedenih okužb.

Upoštevati je treba uradne smernice za ustrezno uporabo zdravil za zdravljenje bakterijskih infekcij.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Spodnje preglednice prikazujejo splošna priporočila za odmerjanje.

Pri določanju odmerka meropenema in trajanja zdravljenja je treba upoštevati vrsto okužbe, ki jo nameravamo zdraviti, vključno z njeno stopnjo izraženosti, in klinični odziv.

Odmerek do 2000 mg trikrat na dan za odrasle in mladostnike in odmerek do 40 mg/kg telesne teže trikrat na dan za otroke sta lahko še zlasti primerna za zdravljenje nekaterih okužb, kot so okužbe z manj občutljivimi bakterijskimi vrstami (npr. *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* ali *Acinetobacter* spp.), ali zelo hudih okužb.

Pri zdravljenju bolnikov z insuficienco ledvic je pri odmerjanju treba upoštevati dodatne vidike (glejte spodaj).

Upoštevati je treba informacije o načinih dajanja meropenema glede na odmerek, zlasti kadar se uporablja odmerek 2000 mg pri odraslih/mladostnikih ali odmerek 40 mg/kg pri otrocih (glejte Način uporabe).

Odrasli in mladostniki

Okužba	Odmerek, ki ga je treba uporabiti na vsakih 8 ur
huda pljučnica, vključno z bolnišnično in pljučnico zaradi uporabe respiratorja	500 mg ali 1000 mg
bronhopulmonalne okužbe pri cistični fibrozi	2000 mg
zapletene okužbe sečil	500 mg ali 1000 mg
zapletene intraabdominalne okužbe	500 mg ali 1000 mg
intra- in postpartalne okužbe	500 mg ali 1000 mg
zapletene okužbe kože in mehkih tkiv	500 mg ali 1000 mg
akutni bakterijski meningitis	2000 mg
zdravljenje nevtropeničnih bolnikov, ki imajo zvišano telesno temperaturo	1000 mg

Način uporabe

Meropenem se po navadi daje v obliki intravenske infuzije, ki traja približno 15 do 30 minut (glejte poglavja 6.2, 6.3 in 6.6).

Druga možnost za dajanje odmerkov do 1000 mg je intravensko bolusno injiciranje, ki traja približno 5 minut. Podatkov o varnosti, ki bi podpirali dajanje 2000 mg odmerka pri odraslih v obliki intravenske bolusne injekcije, je malo.

Okvara ledvic

Odmerek za odrasle in mladostnike je treba prilagoditi, če je očistek kreatinina manjši kot 51 ml/min, kot je prikazano spodaj. Podatkov, ki bi podpirali uporabo teh prilagoditev odmerka za enoto posameznega odmerka 2000 mg, je malo.

Očistek kreatinina (ml/min)	Odmerek (na podlagi posameznega odmerka, ki ga je treba dati na vsakih 8 ur, v velikosti 500 mg ali 1000 mg ali 2000 mg, glejte preglednico zgoraj)	Pogostnost
26–50	en posamezni odmerek	na 12 ur
10–25	pol posameznega odmerka	na 12 ur
< 10	pol posameznega odmerka	na 24 ur

Meropenem se odstrani s hemodializo in hemofiltracijo. Potrebni odmerek je treba dati po dokončanem ciklu hemodialize.

Za bolnike na peritonealni dializi ni oblikovanih priporočil za odmerjanje.

Okvara jeter

Bolnikom z okvaro jeter odmerka ni treba prilagoditi (glejte poglavje 4.4).

Odmerek pri starejših bolnikih

Starejšim bolnikom z normalnim delovanjem ledvic ali očistkom kreatinina nad 50 ml/min odmerka ni treba prilagoditi.

Pediatrična populacija

Otroci, mlajši od 3 mesecev

Varnost in učinkovitost meropenema pri otrocih do 3 mesecev starosti še nista bili dokazani in optimalna shema odmerjanja ni določena. Vendar pa maloštevilni farmakokinetični podatki kažejo, da bi lahko bila primerna shema odmerjanja 20 mg/kg na vsakih 8 ur (glejte poglavje 5.2).

Otroci, stari od 3 mesecev do 11 let in s telesno maso do 50 kg

Priporočena shema odmerjanja je prikazana v spodnji preglednici:

Okužba	Odmerek, ki ga je treba uporabiti na vsakih 8 ur
huda pljučnica, vključno z bolnišnično in pljučnico zaradi uporabe respiratorja	10 mg/kg ali 20 mg/kg
bronhopulmonalne okužbe pri cistični fibrozi	40 mg/kg
zapletene okužbe sečil	10 mg/kg ali 20 mg/kg
zapletene intraabdominalne okužbe	10 mg/kg ali 20 mg/kg
zapletene okužbe kože in mehkih tkiv	10 mg/kg ali 20 mg/kg
akutni bakterijski meningitis	40 mg/kg
Zdravljenje nevtropeničnih bolnikov, ki imajo zvišano telesno temperaturo	20 mg/kg

Otroci, težji od 50 kg

Uporabiti je treba odmerek za odrasle.

Izkušenj pri otrocih z okvaro ledvic ni.

Način uporabe

Meropenem se ponavadi daje v obliki intravenske infuzije, ki traja približno 15 do 30 minut (glejte poglavja 6.2, 6.3 in 6.6). Druga možnost za dajanje odmerkov meropenema do 20 mg/kg je intravensko bolusno injiciranje, ki traja približno 5 minut. Podatkov o varnosti, ki bi pri otrocih podpirali dajanje odmerka 40 mg/kg v obliki intravenske bolusne injekcije, je malo.

Za navodila glede rekonstitucije zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Preobčutljivost na katerikoli drugi karbapenemski antibiotik.

Huda preobčutljivost (npr. anafilaktična reakcija, huda kožna reakcija) na kateri koli drugi betalaktamski antibiotik (npr. na peniciline ali cefalosporine).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Pri izbiri meropenema za zdravljenje posameznega bolnika je treba upoštevati ustreznost uporabe karbapenemskega antibiotika na podlagi dejavnikov, kot so izrazitost okužbe, prevalenca odpornosti na druga primerna zdravila za zdravljenje bakterijskih infekcij in tveganje selekcije bakterij, odpornih proti karbapenemskim antibiotikom.

Odpornost bakterij vrste *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* in *Acinetobacter* spp.

Odpornost bakterij vrste *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* in *Acinetobacter* spp., na antibiotike iz skupine penemov, se razlikuje znotraj Evropske unije. Predpisovalci morajo upoštevati lokalno prevalenco odpornosti bakterij na antibiotike iz skupine penemov.

Preobčutljivostne reakcije

Tako kot pri vseh betalaktamskih antibiotikih so bile opisane resne in v nekaterih primerih celo smrtne preobčutljivostne reakcije (glejte poglavji 4.3 in 4.8).

Bolniki z anamnezo preobčutljivosti na karbapenemske antibiotike, peniciline ali druge betalaktamske antibiotike so lahko preobčutljivi tudi na meropenem. Pred začetkom zdravljenja z meropenemom je treba natančno poizvedeti, ali je bolnik kdaj imel preobčutljivostno reakcijo na betalaktamske antibiotike.

Če se pojavi huda alergijska reakcija, je treba uporabo zdravila ukiniti in uvesti ustrezne ukrepe.

Pri bolnikih, ki so prejeli meropenem, so poročali o hudih neželenih reakcijah na koži (SCAR - Severe Cutaneous Adverse Reactions), kot so Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), toksična epidermalna nekroliza (TEN), reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS - Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms), multiformni eritem (EM - Erythema Multiforme) in akutna generalizirana eksantematozna pustuloza (AGEP) (glejte poglavje 4.8). Če se pojavijo znaki in simptomi, ki kažejo na te reakcije, je treba z zdravljenjem z meropenemom takoj prenehati in razmisliti o alternativnem zdravljenju.

Z antibiotičnim zdravljenjem povezan kolitis

O z antibiotičnem zdravljenjem povezanem kolitisu in psevdOMEMBRANSKEM kolitisu so poročali pri skoraj vseh zdravljenih za zdravljenje bakterijskih infekcij, tudi pri meropenemu. Pojavita se lahko v blagi do hudi, celo smrtno nevarni obliki. Zato je na to diagnozo treba pomisliti pri vseh bolnikih, ki med uporabo meropenema ali po njej dobijo drisko (glejte poglavje 4.8). Razmisliti je potrebno o prenehanju zdravljenja z meropenemom in uporabi specifičnega zdravljenja proti *Clostridium difficile*. Prepovedana je uporaba zdravil, ki zavirajo peristaltiko.

Konvulzije

Med zdravljenjem s karbapenemskimi antibiotiki, tudi z meropenemom, so v redkih primerih poročali o konvulzijah (glejte poglavje 4.8).

Spremljanje delovanja jeter

Med zdravljenjem z meropenemom je treba pozorno spremljati delovanje jeter, ker obstaja tveganje za toksične učinke na jetra (disfunkcija jeter s holestazo in citolizo) (glejte poglavje 4.8).

Uporaba pri bolnikih z boleznijo jeter: pri bolnikih z obstoječimi boleznimi jeter je treba med zdravljenjem z meropenemom spremljati delovanje jeter. Prilagoditev odmerka ni potrebna (glejte poglavje 4.2).

Serokonverzija direktnega antiglobulinskega testa (Coombsov test)

Med zdravljenjem z meropenemom lahko pride do pozitivnega direktnega ali indirektnega Coombsovega testa.

Sočasna uporaba z valprojsko kislino/natrijevim valproatom/valpromidom

Sočasna uporaba meropenema in valprojske kisline/natrijevega valproata/valpromida ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

Zdravilo Meropenem Pontus vsebuje natrij.

Meropenem Pontus 500 mg: To zdravilo vsebuje 45,1 mg natrija na 500 mg vialo, kar je enako 2,25 % največjega priporočenega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča Svetovna zdravstvena organizacija (SZO) in znaša 2 g.

Meropenem Pontus 1000 mg: To zdravilo vsebuje 90,2 mg natrija na 1000 mg vialo, kar je enako 4,50 % največjega priporočenega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča Svetovna zdravstvena organizacija (SZO) in znaša 2 g.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Specifičnih študij medsebojnega delovanja z drugimi zdravili, razen s probenecidom, niso izvedli.

Probenecid tekmuje z meropenemom za aktivno tubulno sekrecijo in tako zavira ledvično izločanje meropenema. Razpolovni čas izločanja meropenema se zato podaljša, njegova koncentracija v plazmi pa se poveča. V primeru sočasne uporabe probenecida in meropenema je potrebna previdnost.

Možnega učinka meropenema na vezavo drugih zdravil na beljakovine ali njihovo presnovo niso raziskali. Vendar je vezava na beljakovine tako majhna, da, na podlagi tega mehanizma, zaradi nje ni pričakovati medsebojnih delovanj z drugimi spojinami.

Med sočasno uporabo s karbapenemskimi antibiotiki je bilo opisano zmanjšanje koncentracije valprojske kisline v krvi, tako da se je ta v približno dveh dneh zmanjšala za od 60 do 100 %. Zaradi

hitrega pojava in obsega tega zmanjšanja velja, da sočasne uporabe valprojske kisline/natrijevega valproata/valpromida s karbapenemskimi antibiotiki ni mogoče obvladati in se ji je zato treba izogniti (glejte poglavje 4.4).

Peroralni antitrombotiki

Sočasna uporaba antibiotikov in varfarina lahko poveča antikoagulantne učinke varfarina. Opisani so številni primeri povečanja antikoagulantnih učinkov peroralnih antitrombotikov, vključno z varfarinom, pri bolnikih, ki so sočasno dobivali antibiotike. Tveganje se lahko razlikuje glede na osnovno okužbo, starost in splošno stanje bolnika, tako da je težko oceniti, kolikšen je vpliv antibiotika na povečanje INR (internacionalnega normaliziranega razmerja). Med sočasnim zdravljenjem z antibiotikom in peroralnim antitrombotikom je priporočljivo med uporabo in krajši čas po uporabi pogosto kontrolirati INR.

Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

O uporabi meropenema pri nosečnicah podatkov ni ali jih je malo.

Študije na živalih ne kažejo na neposredne ali posredne škodljive vplive na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Iz previdnosti se je uporabi meropenema med nosečnostjo bolje izogniti.

Dojenje

Meropenem se v majhnih količinah izloča v materino mleko. Zdravila Meropenem Pontus se ne sme uporabljati pri doječih materah, razen kadar pričakovana korist za mater opravičuje tveganje za otroka.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso izvedli. Vendar pa je treba pri vožnji ali upravljanju strojev upoštevati, da so pri uporabi meropenema poročali o glavobolu, parestezijah in konvulzijah.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila zdravila

Analiza 4872 bolnikov s 5026 terapevtskimi izpostavljenostmi meropenemu je pokazala, da so bili v povezavi z meropenemom najpogosteje opisani neželeni učinki driska (2,3 %), izpuščaj (1,4 %), navzea/bruhanje (1,4 %) in vnetje na mestu injiciranja (1,1 %). Najpogostejša laboratorijska neželena učinka, povezana z meropenemom, sta bila trombocitemija (1,6 %) in zvišanje vrednosti jetrnih encimov (1,5–4,3 %).

Pregled neželenih učinkov v preglednici

V spodnji preglednici so vsi neželeni učinki navedeni po organskem sistemu in pogostnosti: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$) in neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah posameznih pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 1		
Organski sistem	Pogostnost	Učinek
Infekcijske in parazitske bolezni	občasni	oralna in vaginalna kandidoza
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	pogosti	trombocitemija
	občasni	agranulocitoza, hemolitična anemija, trombocitopenija, nevtropenija, levkopenija, eozinofilija
Bolezni imunskega sistema	občasni	anafilaksija (glejte poglavji 4.3 in 4.4), angioedem
Psihiatrične bolezni	redki	delirij
Bolezni živčevja	pogosti	glavobol
	občasni	parestezije
	redki	konvulzije (glejte poglavje 4.4)
Bolezni prebavil	pogosti	driska, bolečine v trebuhu, bruhanje, navzea
	občasni	z antibiotikom povezani kolitis (glejte poglavje 4.4)
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	pogosti	zvišanje ravni transaminaz, zvišanje ravni alkalne fosfataze v krvi, zvišanje ravni laktat-dehidrogenaze v krvi
	občasni	zvišanje ravni bilirubina v krvi
Bolezni kože in podkožja	pogosti	izpuščaj, srbenje
	občasni	toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom, multiformni eritem (glejte poglavje 4.4), urtikarija
	neznana	reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS-ov sindrom), akutna generalizirana eksantematozna pustuloza (AGEP) (glejte poglavje 4.4)
Bolezni sečil	občasni	zvišanje ravni kreatinina v krvi, zvišanje ravni sečnine v krvi
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pogosti	vnetje, bolečina
	občasni	tromboflebitis, bolečina ne mestu injiciranja

Pediatrična populacija

Meropenem se lahko uporablja za otroke, starejše od 3 mesecev. Na podlagi maloštevilnih razpoložljivih podatkov pri otrocih ni dokazov o povečanem tveganju za kateri koli neželen učinek. Vsa prejeta poročila so bila skladna z dogodki, ki so jih opazili pri odraslih.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Pri bolnikih z okvaro ledvic obstaja možnost relativnega prevelikega odmerjanja, če odmerek ni prilagojen, kot je opisano v poglavju 4.2. Maloštevne izkušnje iz obdobja po prihodu zdravila na trg kažejo, da se v primeru pojava neželenih učinkov po prevelikem odmerjanju ti učinki skladajo s profilom neželenih učinkov, opisanem v poglavju 4.8. Praviloma so blagi in minejo po prekinitvi uporabe ali zmanjšanju odmerka. Razmisliti je treba o simptomatskem zdravljenju.

Pri osebah z normalnim delovanjem ledvic se zdravilo hitro izloči skozi ledvice.

Hemodializa odstrani meropenem in njegov presnovek.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za sistemsko zdravljenje bakterijskih infekcij, karbapenemski antibiotiki, oznaka ATC: J01DH02

Mehanizem delovanja

Meropenem zavre sintezo bakterijske celične stene grampozitivnih in gramnegativnih bakterij preko vezave na beljakovine, ki vežejo penicilin (PBP – *penicillin-binding proteins*) in tako deluje baktericidno.

Farmakokinetično/farmakodinamično razmerje (FK/FD)

Podobno kot velja za druga betalaktamska zdravila za zdravljenje bakterijskih infekcij, je tudi za meropenem dokazano, da z njegovo učinkovitostjo najboljše korelira čas, med katerim koncentracija meropenema presega minimalne inhibitorne koncentracije (MIK; MIC – *minimal inhibitory concentration*) ($t > \text{MIC}$). V predkliničnih modelih je meropenem izkazal delovanje, kadar je njegova koncentracija v plazmi preseгла MIK bakterije povzročiteljice v približno 40 % odmernega intervala. Ta cilj ni bil klinično potrjen.

Mehanizem odpornosti

Odpornost bakterij proti meropenemu je lahko posledica: (1) manjše permeabilnosti zunanje membrane gramnegativnih bakterij (zaradi zmanjšane nastajanja porinov), (2) manjše afinitete za ciljne PBP, (3) večje ekspresije komponent iztočne črpalke in (4) nastajanja beta-laktamaz, ki lahko hidrolizirajo karbapeneme.

V Evropski uniji so poročali o več primerih okužb z bakterijami, odpornimi proti karbapenamskim antibiotikom, ki so se pojavili skupaj na istem območju (lokalizirano).

Med meropenemom in učinkovinami iz kinolonske, aminoglikozidne, makrolidne in tetraciklinske skupine ni navzkrižne odpornosti na podlagi cilja. Vendar so lahko bakterije odporne proti več kot eni skupini antibiotikov, če zadevni mehanizem vključuje nepermeabilnost in/ali iztočno črpalke/črpalke.

Mejne vrednosti

Spodaj so prikazane klinične mejne vrednosti za testiranje MIK, kot jih je ugotovil Evropski odbor za testiranje protimikrobne občutljivosti EUCAST (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*).

Klinične mejne vrednosti MIK za meropenem po EUCAST (različica 11.0, veljavna od 1. 1. 2021)

Organizem	občutljiv (S - <i>Susceptible</i>) (mg/l)	odporen (R - <i>Resistant</i>) (mg/l)
<i>Enterobacterales</i> (indicirane okužbe razen meningitisa)	≤ 2	> 8
<i>Enterobacterales</i> (meningitis)	≤ 2	> 2
<i>Pseudomonas</i> spp. (indicirane okužbe razen meningitisa)	≤ 2	> 8
<i>Pseudomonas</i> spp. (meningitis)	≤ 2	> 2
<i>Acinetobacter</i> spp. (indicirane okužbe razen meningitisa)	≤ 2	> 8
<i>Acinetobacter</i> spp. (meningitis)	≤ 2	> 2
<i>Streptococcus</i> skupine A, B, C in G	opomba ¹	opomba ¹
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (indicirane okužbe razen meningitisa)	≤ 2	> 2
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (meningitis)	≤ 0,25	> 0,25
Streptokoki skupine <i>Viridans</i>	≤ 2	> 2
<i>Staphylococcus</i> spp.	opomba ²	opomba ²
<i>Haemophilus influenzae</i> (indicirane okužbe razen meningitisa)	≤ 2	> 2
<i>Haemophilus influenzae</i> (meningitis)	≤ 0,25	> 0,25
<i>Moraxella catarrhalis</i> ³	≤ 2	> 2
<i>Neisseria meningitidis</i> ^{3,4} (meningitis)	≤ 0,25	> 0,25
Grampozitivni anaerobi razen <i>Clostridioides difficile</i>	≤ 2	> 8
Gramnegativni anaerobi	≤ 2	> 8
<i>Listeria monocytogenes</i>	≤ 0,25	> 0,25
<i>Kingella kingae</i>	≤ 0,03	> 0,03
<i>Aerococcus sanguinicola</i> in <i>urinae</i>	≤ 0,25	> 0,25
<i>Burkholderia pseudomallei</i>	≤ 2	> 2
<i>Achromobacter xylosoxidans</i>	≤ 1	> 4
<i>Bacillus</i> spp. razen <i>B.anthraxis</i>	≤ 0,25	> 0,25
Mejne vrednosti nepovezane z vrsto	≤ 2	> 8

1. Sklepanje o občutljivosti streptokokov skupin A, B, C in G na karbapenemske antibiotike temelji na občutljivosti za benzilpenicilin.
2. Občutljivost stafilokokov na karbapenemske antibiotike temelji na sklepanju na podlagi občutljivosti na cefoksitin.
3. Ne občutljivi izolati so redki ali o njih še niso poročali. Za tak izolat je potrebno rezultat testa identifikacije in protimikrobne občutljivosti potrditi in izolat poslati v referenčni laboratorij.
4. Mejne vrednosti za hude sistemske okužbe povzročene z *N. meningitidis* (meningitis s septikemijo ali brez nje) so bile določene samo za meropenem. Mejno vrednost za meningitis je mogoče uporabiti za opredelitev meropenema za druge hude okužbe.

Prevalenca pridobljene odpornosti pri določenih vrstah se lahko spreminja geografsko in s časom. Zato je zaželeno, da dobite lokalne podatke o odpornosti mikroorganizmov, še posebej v primeru zdravljenja hudih okužb. Če je lokalna prevalenca odpornosti takšna, da je uporabnost tega zdravila vsaj pri nekaterih vrstah okužb vprašljiva, je treba poiskati nasvet strokovnjaka.

Naslednja preglednica navedenih patogenov je pripravljena na podlagi kliničnih izkušenj in terapevtskih smernic.

Pogosto občutljive vrste

Grampozitivni aerobi

Enterococcus faecalis[§]

Staphylococcus aureus (občutljiv na meticilin)[£]

Staphylococcus species (občutljive na meticilin) vključno s *Staphylococcus epidermidis*
Streptococcus agalactiae (skupina B)
Streptococcus milleri skupina (*S. anginosus*, *S. constellatus* in *S. intermedius*)
Streptococcus pneumoniae
Streptococcus pyogenes (skupina A)

Gramnegativni aerobi

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

Grampozitivni anaerobi

Clostridium perfringens
Peptoniphilus asaccharolyticus
Peptostreptococcus species (vključno s *P. micros*, *P. anaerobius*, *P. magnus*)

Gramnegativni anaerobi

Bacteroides caccae
Bacteroides fragilis skupina
Prevotella bivia
Prevotella disiens

Vrste, pri katerih je lahko pridobljena odpornost problem

Grampozitivni aerobi

Enterococcus faecium^{§†}

Gramnegativni aerobi

Acinetobacter species
Burkholderia cepacia
Pseudomonas aeruginosa

Inherentno odporni organizmi

Gramnegativni aerobi

Stenotrophomonas maltophilia
Legionella species

Drugi mikroorganizmi

Chlamydophila pneumoniae
Chlamydophila psittaci
Coxiella burnetii
Mycoplasma pneumoniae

[§] Vrste, ki kažejo naravno vmesno občutljivost.

[‡] Vsi proti meticilinu odporni stafilokoki so odporni tudi proti meropenemu.

[†] Delež odpornosti ≥ 50 % v eni ali več državah EU.

Smrkavost in melioidoza: Uporaba meropenema pri človeku temelji na *in vitro* podatkih o občutljivosti *B.mallei* in *B.pseudomallei* ter na maloštevilnih podatkih pri človeku. Lečeči zdravnik mora upoštevati nacionalne in/ali mednarodne strokovno usklajene dokumente o zdravljenju smrkavosti in melioidoze.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Pri zdravih preiskovancih je povprečni plazemski razpolovni čas približno 1 uro; povprečni volumen porazdelitve je približno 0,25 l/kg (11–27 l), povprečni očistek pa je 287 ml/min pri odmerku 250 mg in se zmanjša na 205 ml/min pri odmerku 2000 mg. 30-minutno infundiranje odmerkov 500 mg, 1000 mg oz. 2000 mg da povprečne vrednosti C_{max} približno 23 µg/ml, 49 µg/ml oz. 115 µg/ml in ustrezne AUC vrednosti 39,3 µg.h/ml, 62,3 µg.h/ml oz. 153 µg.h/ml. Po 5-minutnem infundiranju je C_{max} po odmerku 500 mg 52 µg/ml in po odmerku 1000 mg 112 µg/ml. Če osebe z normalnim delovanjem ledvic dobijo več odmerkov na 8 ur, ne pride do kopičenja meropenema.

Študija, v kateri je 12 bolnikov po operaciji dobivalo 1000 mg meropenema na 8 ur zaradi intraabdominalnih okužb, je pokazala primerljivo C_{max} in razpolovni čas kot pri normalnih preiskovancih, a večji volumen porazdelitve (27 l).

Porazdelitev

Povprečna vezava meropenema na beljakovine v plazmi je bila približno 2 % in ni odvisna od koncentracije. Po hitrem dajanju (5 minut ali manj) je farmakokinetika biekspontna, po 30-minutnem infundiranju pa je to mnogo manj opazno. Dokazano je, da meropenem dobro prodira v različne telesne tekočine in tkiva, med drugim v pljuča, bronhialne izločke, žolč, cerebrospinalno tekočino, ginekološka tkiva, kožo, fascijo, mišice in peritonealni eksudat.

Biotransformacija

Meropenem se presnovi s hidrolizo betalaktamskega obroča. Tako nastane mikrobiološko neaktiven presnovek. *In vitro* kaže meropenem manjšo dovzetnost za hidrolizo s človeško dehidropeptidazo I (DHP-I) kot imipenem, zato sočasno ni treba uporabljati zaviralca DHP-I.

Izločanje

Meropenem se izloči predvsem nespremenjen skozi ledvice; približno 70 % (50–75 %) odmerka se nespremenjenega izloči v 12 urah. Dodatnih 28 % se pojavi v obliki mikrobiološko neaktivnega presnovka. V blato se izloči le približno 2 % odmerka. Izmerjeni ledvični očistek in učinek probenecida kažeta, da je meropenem podvržen filtraciji in tubulni sekreciji.

Insuficienca ledvic

Okvara ledvic povzroči večjo plazemsko AUC in daljši razpolovni čas meropenema. V primerjavi z zdravimi osebami (očistek kreatinina > 80 ml/min) se je AUC povečala za 2,4-krat pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic (očistek kreatinina 33–74 ml/min), 5-krat pri bolnikih s hudo okvaro (očistek kreatinina 4–23 ml/min) in 10-krat pri bolnikih na hemodializi (očistek kreatinina < 2 ml/min). Bolnikom z okvaro ledvic se občutno poveča tudi AUC mikrobiološko neaktivnega presnovka z razklenjenim obročem. Bolnikom z zmerno in hudo okvaro ledvic je priporočljivo prilagoditi odmerek (glejte poglavje 4.2).

Meropenem se odstrani s hemodializo, očistek med hemodializo pa je približno 4-krat večji kot pri anuričnih bolnikih.

Insuficienca jeter

Študija pri bolnikih z alkoholno cirozo ni pokazala, da bi bolezen jeter vplivala na farmakokinetiko meropenema po večkratnih odmerkih.

Odrasli bolniki

Farmakokinetične študije pri bolnikih niso pokazale pomembnih farmakokinetičnih razlik v primerjavi z zdravimi osebami z enakim delovanjem ledvic. Populacijski model, razvit na podlagi podatkov 79

bolnikov z intraabdominalnimi okužbami ali pljučnico, je pokazal odvisnost centralnega volumna od telesne mase in očistka od očistka kreatinina in starosti.

Pediatrična populacija

Farmakokinetika je po odmerkih 10 mg/kg, 20 mg/kg oz. 40 mg/kg pri dojenčkih in otrocih z okužbami pokazala približno takšne vrednosti C_{max} , kot pri odraslih po odmerkih 500 mg, 1000 mg oz. 2000 mg. Primerjava je pri vseh razen najmlajših preiskovancih (< 6 mesecev $t_{1/2}$ 1,6 ure) pokazala konsistentno farmakokinetiko med odmerki in razpolovnimi časi, podobno tisti pri odraslih. Povprečne vrednosti očistka meropenema so bile 5,8 ml/min/kg (6–12 let), 6,2 ml/min/kg (2–5 let), 5,3 ml/min/kg (6–23 mesecev) in 4,3 ml/min/kg (2–5 mesecev). Približno 60 % odmerka se izloči v urin v 12 urah kot meropenem in dodatnih 12 % kot presnovek. Koncentracija meropenema v cerebrospinalni tekočini je pri otrocih z meningitisom približno 20 % sočasne koncentracije v plazmi, čeprav obstaja pomembna interindividualna variabilnost.

Farmakokinetika meropenema pri novorojenčkih, ki so potrebovali antiinfekcijsko zdravljenje, je pokazala večji očistek pri novorojenčkih z večjo kronološko ali gestacijsko starostjo; celokupni povprečni razpolovni čas je bil 2,9 ure. Simulacija po metodi Monte Carlo na podlagi modela populacijske farmakokinetike je pokazala, da odmerna shema 20 mg/kg na 8 ur doseže 60 % $t > \text{MIK}$ za *P. aeruginosa* pri 95 % nedonošenih in 91 % donošenih novorojenčkov.

Starejši

Farmakokinetične študije pri zdravih starejših osebah (od 65 do 80 let) so pokazale manjši plazemski očistek (ki je koreliral s starostnim zmanjšanjem očistka kreatinina) in manjše zmanjšanje neledvičnega očistka. Starejšim bolnikom odmerka ni treba prilagoditi, razen v primeru zmerne do hude okvare ledvic (glejte poglavje 4.2).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Študije na živalih kažejo dobro ledvično prenašanje meropenema. Histološke znake okvare ledvičnih tubulov so pri miših in psih ugotovili le pri uporabi odmerkov 2000 mg/kg in večjih, po enkratni uporabi ali več, ter pri opicah pri uporabi odmerka 500 mg/kg v 7-dnevni študiji.

Osrednje živčevje meropenem praviloma dobro prenaša. V študijah akutne toksičnosti pri glodalcih so bili učinki opazni pri odmerkih, večjih od 1000 mg/kg.

Intravenski LD_{50} meropenema pri glodalcih je večji od 2000 mg/kg.

V študijah ponavljajočih odmerkov, ki so trajale do 6 mesecev, so opazili samo manjše učinke, vključno z zmanjšanjem eritrocitnih parametrov pri psih.

Konvencionalni nabor testov ni pokazal znakov mutagenega potenciala in tudi ne znakov škodljivega vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja, vključno s teratogenim potencialom, v študijah na podganah do 750 mg/kg in pri opicah do 360 mg/kg.

Pri mladih živalih niso ugotovili večje občutljivosti za meropenem v primerjavi z odraslimi. Živali v študijah so intravensko obliko dobro prenašale.

Edini presnovek meropenema je imel v študijah na živalih podoben profil toksičnih učinkov.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

brezvodni natrijev karbonat (E500)

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

Po rekonstituciji:

Uporaba v obliki intravenske bolusne injekcije

Raztopino za injiciranje v bolusu se pripravi z raztapljanjem zdravila v vodi za injekcije do končne koncentracije 50 mg/ml. Kemična in fizikalna stabilnost pripravljene raztopine za bolusno injiciranje sta bili dokazani za 3 ure pri temperaturi do 25° C ali za 12 ur v hladilniku (2-8 °C).

Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo uporabiti takoj, razen če postopek odprtja/rekonstitucije/razredčenja izključuje tveganje mikrobiološke kontaminacije.

Če zdravilo ni uporabljeno takoj, je za čas in pogoje shranjevanja pred uporabo odgovoren uporabnik.

Uporaba v obliki intravenske infuzije

Raztopino za infundiranje je treba pripraviti z raztopitvijo zdravila bodisi v 9 mg/ml (0,9 %) raztopini natrijevega klorida za infundiranje bodisi 50 mg/ml (5 %) raztopini glukoze (dekstroze) za infundiranje do končne koncentracije od 1 mg/ml do 20 mg/ml. Kemična in fizikalna stabilnost raztopine za infundiranje, pripravljene z uporabo 9 mg/ml (0,9 %) raztopine natrijevega klorida, sta bili dokazani za 3 ure pri temperaturi do 25° C ali za 24 ur, če jo shranjujemo v hladilniku (2-8°C).

Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo uporabiti takoj, razen če postopek odprtja/rekonstitucije/razredčenja izključuje tveganje mikrobiološke kontaminacije.

Če zdravilo ni uporabljeno takoj, je za čas in pogoje shranjevanja pred uporabo odgovoren uporabnik.

Pripravljeno raztopino meropenema v 50 mg/ml (5 %) raztopini glukoze (dekstroze) je treba uporabiti takoj.

Pripravljenih raztopin ne zamrzujte.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Pripravljene raztopine ne zamrzujte.

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Meropenem Pontus 500 mg prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje

674,5 mg praška v 10 ml vialah iz prozornega stekla (tip II) zaprtih z 20 mm sivimi butilnimi gumijastimi zamaški in zapečatenih z 20 mm aluminijasto snemljivo zaporko.

Meropenem Pontus 1000 mg prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje

1349 mg praška v 20 ml vialah iz prozornega stekla (tip II) zaprtih z 20 mm sivimi butilnimi gumijastimi zamaški in zapečatenih z 20 mm aluminijasto snemljivo zaporko.

Zdravilo je na voljo v pakiranjih po 1 vialo in 10 vial.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Injekcija

Meropenem, namenjen za bolusno intravensko injiciranje, je treba pripraviti s sterilno vodo za injekcije.

Infuzija

Za intravensko infundiranje je mogoče viale meropenema pripraviti neposredno z 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida za infundiranje ali 50 mg/ml (5 %) raztopino glukoze (dekstroze) za infundiranje.

Ena viala je samo za enkratno uporabo.

OPOMBA: Pred odprtjem (prebadanjem) je treba vialo pustiti, da doseže sobno temperaturo.

Za pripravo in dajanje raztopine je treba uporabiti standardne aseptične postopke.

Raztopino je treba pred uporabo pretresti.

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Pontus Pharma d.o.o.
Ul. kralja Zvonimira 62
10 000 Zagreb
Hrvaška

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/22/02948/001-004

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 4. 11. 2022

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

10. 7. 2022