

## **POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

## 1. IME ZDRAVILA

MEROPENEM AptaPharma 2000 mg prašek za raztopino za infundiranje

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala vsebuje 2000 mg meropenema (v obliki 2280 mg meropenem trihidrata).

### Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena viala zdravila Meropenem AptaPharma 2000 mg vsebuje 416 mg natrijevega karbonata, kar ustreza 180 mg (7,85 mmol) natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za raztopino za infundiranje  
Bel do blede rumen kristaliničen prašek.  
pH raztopine je v območju 7,3-8,3.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Meropenem AptaPharma 2000 mg je pri odraslih in otrocih, starih 3 mesece in starejših od 3 mesecev, ter pri mladostnikih, indicirano za zdravljenje naslednjih okužb (glejte poglavji 4.4 in 5.1):

- bronhopulmonalnih okužb pri cistični fibrozi,
- akutnega bakterijskega meningitisa.

Zdravljenje bolnikov z bakteriemijo, ki se pojavi s, ali domnevno v povezavi s, katero od zgoraj naštetih 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 2.000 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 odmerjanju za zdravljenje bolnikov z insuficienco ledvic je treba upoštevati dodatne vidike (glejte nižje spodaj).

## Odrasli in mladostniki

<b>Okužba</b>	<b>Odmerek, ki ga je treba dati na vsakih 8 ur</b>
Bronhopulmonalne okužbe pri cistični fibrozi	2.000 mg
Akutni bakterijski meningitis	2.000 mg

Zdravilo Meropenem AptaPharma 2000 mg se daje v obliki intravenske infuzije, ki traja približno 15 do 30 minut (glejte poglavja 6.2, 6.3 in 6.6).

Podatkov o varnosti, ki bi podpirali uporabo 2.000-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, kakor je prikazano spodaj. Podatkov, ki bi podpirali uporabo teh prilagoditev odmerka za enoto posameznega odmerka 2.000 mg, je malo.

<b>Očistek kreatinina (ml/min)</b>	<b>Odmerek (na podlagi enote posameznega 2.000 mg odmerka, glejte preglednico zgoraj)</b>	<b>Pogostnost</b>
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. Potrební odmerek je treba dati po dokončanem ciklusu hemodialize.

Za bolnike na peritonealni dializi ni 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:

<b>Okužba</b>	<b>Odmerek, ki ga je treba dati na vsakih 8 ur</b>
Bronhopulmonalne okužbe pri cistični fibrozi	40 mg/kg
Akutni bakterijski meningitis	40 mg/kg

Podatkov o varnosti, ki bi pri otrocih podpirali dajanje odmerka 40 mg/kg v obliki intravenske bolusne injekcije, je malo.

Na voljo so lahko druge jakosti zdravila Meropenem AptaPharma/druge jakosti zdravil, ki vsebujejo meropenem, ki so bolj primerne za odmerjanje pri otrocih s telesno težo manjšo od 50 kg.

#### Otroci, težji od 50 kg

Uporabiti je treba odmerek za odrasle.

Izkušenj pri otrocih z okvaro ledvic ni.

#### Način uporabe

Zdravilo Meropenem AptaPharma 2000 mg se daje v obliki intravenske infuzije, ki traja približno 15 do 30 minut (glejte poglavja 6.2, 6.3 in 6.6).

Po rekonstituciji je raztopina bistra brezbarvna do rumena.

Za navodila glede rekonstitucije zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

### **4.3 Kontraindikacije**

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

Preobčutljivost na katerikoli drug 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 eksantemska 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 povezani kolitis

O z antibiotičnim zdravljenjem povezanim kolitisu in psevdomembranskem kolitisu so poročali pri skoraj vseh zdravilih za zdravljenje bakterijskih infekcij, tudi pri meropenemu. Pojavita se lahko v blagi do hudi, celo smrtno nevarni obliki. Na diagnosticiranje kolitisa je treba pomisliti pri vseh bolnikih, ki med uporabo meropenema ali po njej dobijo drisko (glejte poglavje 4.8). Razmisliti je treba o prenehanju zdravljenja z meropenemom in uporabi specifičnega zdravljenja, usmerjenega 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 natančno spremljati delovanje jeter, ker obstaja tveganje pojava toksičnih učinkov 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 AptaPharma 2000 mg vsebuje natrij.

To zdravilo vsebuje 180 mg natrija na vialo, kar je enako 9 % priporočenega največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

Največji dnevni odmerek tega zdravila je enak 27 % priporočenega največjega dnevnega vnosa natrija, ki ga priporoča SZO.

Zdravilo Meropenem AptaPharma 2000 mg ima visoko vsebnost natrija. To je treba še zlasti upoštevati pri bolnikih, ki so na dieti z nadzorovanim vnosom soli (natrija).

### **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 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 majhni količini izloča v materino mleko. Zdravila Meropenem AptaPharma se ne sme uporabljati pri doječih ženskah, razen če možna korist za mater upraviči morebitno tveganje za dojenčka.

### **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 poročani neželeni učinki pri zdravljenju z meropenemom glavobol, parestezije in konvulzije.

### **4.8 Neželeni učinki**

#### Povzetek varnostnega profila

Analiza 4.872 bolnikov s 5.026 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 neznan (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah posameznih pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

#### **Preglednica 1**

<b>Organski sistem</b>	<b>Pogostnost</b>	<b>Učinek</b>
Infekcijske in parazitske bolezni	občasni	oralna in vaginalna kandidoza
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	pogosti	trombocitemija

	občasni	eozinofilija, trombocitopenija, levkopenija, nevtropenija
Bolezni imunskega sistema	občasni	agranulocitoza, hemolitična anemija, angioedem, anafilaksija (glejte poglavji 4.3 in 4.4)
Psihiatrične motnje	redki	delirij
Bolezni živčevja	pogosti občasni	glavobol parestezije
Bolezni prebavil	redki pogosti	konvulzije (glejte poglavje 4.4) driska, bruhanje, navzea, bolečine v trebuhu
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	občasni pogosti	z antibiotikom povezani kolitis (glejte poglavje 4.4) zvišanje vrednosti transaminaz, zvišanje vrednosti alkalne fosfataze v krvi, zvišanje vrednosti laktat-dehidrogenaze v krvi
Bolezni kože in podkožja	občasni pogosti	zvišanje vrednosti bilirubina v krvi izpuščaj, srbenje
	občasni	urtikarija toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom, multiformni eritem (glejte poglavje 4.4)
	neznana	reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS-ov sindrom), akutna generalizirana eksantemska pustuloza (AGEP) (glejte poglavje 4.4)
Bolezni sečil	občasni	zvišanje vrednosti kreatinina v krvi, zvišanje vrednosti sečnine v krvi
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pogosti občasni	vnetje, bolečina 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](mailto:h-farmakovigilanca@jazmp.si)  
spletna stran: [www.jazmp.si](http://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. Maloštevilne izkušnje iz obdobja trženja 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 (PBPs – *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*) ( $t > \text{MIK}$ ). V predkliničnih modelih je meropenem izkazal delovanje, kadar je njegova koncentracija v plazmi presegla 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 zmanjšanega nastajanja porinov), (2) manjše afinitete za ciljne PBP, (3) večje ekspresije komponent iztočne črpalke in (4) nastajanja beta-laktamaz, ki lahko hidrolizirajo karabapeneme.

V Evropski uniji so poročali o več primerih okužb z bakterijami, odpornimi proti karbapenamskemu 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 črpalko/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 (2021-01-01, v11.0)		
Organizem	občutljiv (S - <i>Susceptible</i> ) (mg/l)	odpornen (R - <i>Resistant</i> ) (mg/l)
<i>Enterobacteriaceae</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
Streptokoki skupine A, B, C, G	opomba <sup>1</sup>	opomba <sup>1</sup>
<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 <sup>2</sup>	opomba <sup>2</sup>
<i>Moraxella catarrhalis</i> <sup>3</sup>	≤ 2	> 2
<i>Haemophilus influenzae</i> (indicirane okužbe razen meningitisa)	≤ 2	> 2
<i>Haemophilus influenzae</i> (meningitis)	≤ 0,25	> 0,25
<i>Neisseria meningitidis</i> (indicirane okužbe razen meningitisa)	opomba <sup>4</sup>	opomba <sup>4</sup>
<i>Neisseria meningitidis</i> (meningitis) <sup>3,4</sup>	≤ 0,25	> 0,25
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	ND	ND
Grampozitivni anaerobi razen <i>Clostridioides difficile</i>	≤ 2	> 8
Gramnegativni anaerobi	≤ 2	> 8
<i>Listeria monocytogenes</i>	≤ 0,25	> 0,25
<i>Aerococcus sanguinicola</i> in <i>urinae</i>	≤ 0,25	> 0,25
<i>Kingella kingae</i>	≤ 0,03	> 0,03
<i>Achromobacter xylosoxidans</i>	≤ 1	> 4
<i>Bacillus</i> spp. razen <i>B. anthracis</i>	≤ 0,25	> 0,25
<i>Burkholderia pseudomallei</i>	≤ 2	> 2
Mejne vrednosti nepovezane z vrsto	≤ 2	> 8

<sup>1</sup> Sklepanje o občutljivosti streptokokov skupin A, B, C in G na karbapenemske antibiotike temelji na občutljivosti za benzilpenicilin.

<sup>2</sup> Občutljivost stafilokokov na karbapenemske antibiotike temelji na sklepanju na podlagi občutljivosti na cefoksitin.

<sup>3</sup> 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.

<sup>4</sup> Mejne vrednosti za hude sistemske okužbe povzročene z *N. meningitidis* (meningitis z ali brez septikemije) so bile določene samo za meropenem. Mejne vrednosti za meningitis se lahko uporabijo za opredelitev meropenema za druge hude okužbe.

ND (IE - Insufficient Evidence): nezadostni dokazi, da je ta organizem ali skupina primerna tarča za zdravljenje s tem zdravilom.

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*<sup>s</sup>

*Staphylococcus aureus* (občutljiv na meticilin)<sup>£</sup>

*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*<sup>s†</sup>

#### 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*

<sup>§</sup> Vrste, ki kažejo naravno vmesno občutljivost.

<sup>£</sup> Vsi proti meticilinu odporni stafilokoki so odporni tudi proti meropenemu.

<sup>†</sup> Delež odpornosti  $\geq 50\%$  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 vrednost povprečnega plazemskega razpolovnega časa približno 1 ura; 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 2.000 mg. 30-minutno infundiranje odmerkov 500 mg, 1.000 mg oz. 2.000 mg da povprečno vrednost  $C_{max}$  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 vrednost  $C_{max}$  po odmerku 500 mg 52 µg/ml in po odmerku 1.000 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 1.000 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 bieksponentna, 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 izvedene 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, 1.000 mg oz. 2.000 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 odmerka 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 poškodb ledvičnih tubulov so pri miših in psih ugotovili le pri uporabi odmerkov 2.000 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 1.000 mg/kg.

Intravenski LD<sub>50</sub> meropenema pri glodalcih je večji od 2.000 mg/kg.

V študijah ponavljajočih se 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**

natrijev karbonat

### **6.2 Inkompatibilnosti**

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

### **6.3 Rok uporabnosti**

3 leta

#### Po rekonstituciji:

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 in
- 24 ur, če jo shranjujemo v hladilniku (2-8 °C).

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

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

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

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Rekonstituirane raztopine ne zamrzujte.

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji zdravila glejte poglavje 6.3.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

#### Meropenem AptaPharma 2000 mg:

Bel do blede rumen kristalinični prašek v 50 ml prozorni brezbarvni viali iz stekla tipa I, z bromobutilnim gumijastim zamaškom tipa I in zeleno snemljivo *flip-off* zaporko (iz

polipropilena in aluminija).

Zdravilo je na voljo v pakiranju s 6 vialami.

## **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

Za intravensko infundiranje je vsebino vial, ki vsebuje meropenem, mogoče pripraviti neposredno z:

- raztopino 9 mg/ml (0,9 %) natrijevega klorida za infundiranje ali
- raztopino 50 mg/ml (5 %) glukoze (dekstroze) za infundiranje.

Ena viala je samo za enkratno uporabo.

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

Po rekonstituciji zdravila dobimo raztopino, ki je bistra in brezbarvna do rumenkasta.

Raztopino morate pred uporabo pretresti. Pred uporabo je treba zdravilo vizualno pregledati glede morebitne prisotnosti trdnih delcev ali spremembe barve. Uporabite lahko le bistro, brezbarvno do rumenkasto raztopino, brez vidnih delcev.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Apta Medica Internacional d.o.o.  
Likozarjeva ulica 6  
1000 Ljubljana  
Slovenija

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

H/18/02425/005

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 11. 1. 2018

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

12. 5. 2022