

## 1. IME ZDRAVILA

Meronem 500 mg prašek za raztopino za injiciranje ali infundiranje  
Meronem 1000 mg prašek za raztopino za injiciranje ali infundiranje

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Meronem 500 mg  
Ena viala vsebuje meropenem trihidrat, kolikor ga ustreza 500 mg brezvodnega meropenema.

Meronem 1000 mg  
Ena viala vsebuje meropenem trihidrat, kolikor ga ustreza 1000 mg brezvodnega meropenema.

Pomožne snovi:

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

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

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za raztopino za injiciranje ali infundiranje

Bel do svetlo rumen prašek.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Meronem je pri odraslih in otrocih, starejših od 3 mesecev, indicirano za zdravljenje naslednjih okužb (glejte poglavji 4.4 in 5.1):

- hude pljučnice, vključno z bolnišnično in ventilatorsko pljučnico,
- bronhopulmonalnih okužb pri cistični fibrozi,
- zapletenih okužb sečil,
- zapletenih intraabdominalnih okužb,
- intraportalnih in postpartalnih okužb,
- zapletenih okužb kože in mehkih tkiv,
- akutnega bakterijskega meningitisa.

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

Za zdravljenje bolnikov z bakteriemijo, ki se pojavlja v povezavi s katerokoli izmed zgoraj navedenih okužb ali se sumi, da je z njimi povezana.

Upoštevati je treba uradne smernice za ustrezno uporabo protimikrobnih zdravil.

## 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Spodnja preglednica prikazuje splošna priporočila za odmerjanje.

Pri določanju odmerka meropenema in trajanja zdravljenja je treba upoštevati vrsto okužbe, njeno resnost in klinični odziv.

Za zdravljenje nekaterih okužb, npr. okužb z manj občutljivimi bakterijskimi vrstami (npr. *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* ali *Acinetobacter* spp.), ali zelo hudih okužb, je lahko, za odrasle in mladostnike, posebno primeren odmerek do 2000 mg trikrat na dan in za otroke odmerek do 40 mg/kg trikrat na dan.

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

### Odrasli in mladostniki

Okužba	Odmerek, ki ga je treba uporabiti na 8 ur
Huda pljučnica, vključno z bolnišnično in ventilatorsko pljučnico	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
Intraportalne 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 febrilnih nevtropeničnih bolnikov	1000 mg

Meropenem se po navadi daje v intravenski infuziji, 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. Malo je podatkov o varnosti, ki podpirajo dajanje 2000-mg odmerka v intravenski bolusni injekciji.

### Okvara ledvic

Odmerek za odrasle in mladostnike je treba prilagoditi, če je očistek kreatinina manjši kot 51 ml/min, kakor je prikazano spodaj. Malo je podatkov, ki podpirajo uporabo teh prilagoditev odmerka za enoto odmerka 2000 mg.

Očistek kreatinina (ml/min)	Odmerek (na podlagi "enote" razpona odmerka 500 mg ali 1000 mg ali 2000 mg, glejte preglednico zgoraj)	Pogostnost
26–50	ena enota odmerka	na 12 ur
10–25	pol enote odmerka	na 12 ur
< 10	pol enote odmerka	na 24 ur

Meropenem se odstrani s hemodializo in hemofiltracijo. Potrebni odmerek je treba dati po dokončanem ciklusu 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 nista ugotovljeni in optimalna shema odmerjanja ni določena. Vendar maloštevilni farmakokinetični podatki kažejo, da bi lahko bila primerna shema 20 mg/kg na 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 8 ur
Huda pljučnica, vključno z bolnišnično in ventilatorsko pljučnico	10 ali 20 mg/kg
Bronhopulmonalne okužbe pri cistični fibrozi	40 mg/kg
Zapletene okužbe sečil	10 ali 20 mg/kg
Zapletene intraabdominalne okužbe	10 ali 20 mg/kg
Zapletene okužbe kože in mehkih tkiv	10 ali 20 mg/kg
Akutni bakterijski meningitis	40 mg/kg
Zdravljenje febrilnih nevtropeničnih bolnikov	20 mg/kg

#### *Otroci, težji od 50 kg*

Uporabiti je treba odmerek za odrasle.

Izkušenj pri otrocih z okvaro ledvic ni.

Meropenem se po navadi daje v intravenski infuziji, 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. Malo je podatkov o varnosti, ki pri otrocih podpirajo dajanje odmerka 40 mg/kg v intravenski bolusni injekciji.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov navedeno v poglavju 6.1.

Preobčutljivost za kakšno drugo karbapenemsko protimikrobno zdravilo.

Huda preobčutljivost (npr. anafilaktična reakcija, huda kožna reakcija) na katerokoli drugo betalaktamsko protimikrobno zdravilo (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 protimikrobnega zdravila na podlagi dejavnikov, kot so resnost okužbe, prevalenca odpornosti na druga primerna protimikrobna zdravila in tveganje selekcije bakterij, odpornih proti karbapenemom.

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 občasno smrtne preobčutljivostne reakcije (glejte poglavji 4.3 in 4.8).

Bolniki z anamnezo preobčutljivosti za karbapeneme, 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 prekiniti in uvesti ustrezne ukrepe.

#### Z antibiotikom povezan kolitis

Z antibiotikom povezani kolitis in psevdomembranski kolitis sta opisana pri skoraj vseh protimikrobnih zdravilih, tudi pri meropenemu, in lahko segata od blagega do smrtno nevarnega. Zato je na to diagnozo treba pomisliti pri vseh bolnikih, ki med uporabo meropenema ali po njej dobijo drisko (glejte poglavje 4.8). V poštev pride prenehanje zdravljenja z meropenemom in uporaba specifičnega zdravljenja, usmerjenega proti *Clostridium difficile*. Prepovedana je uporaba zdravil, ki zavirajo peristaltiko.

#### Konvulzije

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

#### Nadziranje delovanja jeter

Med zdravljenjem z meropenemom je treba natančno nadzirati delovanje jeter, ker obstaja tveganje toksičnih učinkov na jetra (disfunkcija jeter s holestazo in citolizo) (glejte poglavje 4.8).

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

#### Serokonverzija direktnega antiglobulinskega testa (Coombsov test)

Med zdravljenjem z meropenemom se lahko pojavi pozitiven direktni ali indirektni Coombsov test.

#### Sočasna uporaba z valprojsko kislino/natrijevim valproatom/valpromidom

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

Zdravilo Meronem vsebuje natrij.

Meronem 500 mg: Zdravilo vsebuje približno 2,0 mEq natrija na 500-mg odmerek. To je treba upoštevati pri bolnikih, ki so na dieti z nadzorovanim vnosom natrija.

Meronem 1000 mg: Zdravilo vsebuje približno 4,0 mEq natrija na 1000-mg odmerek. To je treba upoštevati pri bolnikih, ki so na dieti z nadzorovanim vnosom natrija.

### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Specifične študije medsebojnega delovanja z drugimi zdravili razen probenecida niso bile izvedene. Probenecid tekmuje z meropenemom za aktivno tubulno sekrecijo in tako zavira ledvično izločanje meropenema. Eliminacijski razpolovni čas meropenema se zato podaljša, njegova koncentracija v plazmi pa se poveča. V primeru sočasne uporabe probenecida in meropenema je potrebna previdnost.

Možni učinek meropenema na vezavo drugih zdravil na beljakovine ali presnovo ni raziskan. Vendar je vezava na beljakovine tako majhna, da zaradi nje ni pričakovati medsebojnih delovanj z drugimi spojinami.

Med sočasno uporabo s karbapenemskimi zdravili je bilo opisano zmanjšanje koncentracije valprojske kisline v krvi, tako da se je ta v približno dveh dneh zmanjšala od 60 do 100 %. Zaradi hitrega pojava in obsega tega zmanjšanja velja, da sočasne uporabe valprojske kisline/natrijevega valproata/valpromida s karbapenemskimi zdravili ni mogoče obvladati in se ji je zato treba izogniti (glejte poglavje 4.4).

#### *Peroralni antikoagulansi*

Sočasna uporaba antibiotikov in varfarina lahko poveča antikoagulantne učinke varfarina. Opisani so številni primeri povečanja antikoagulantnih učinkov peroralnih antikoagulantov, vključno z varfarinom, pri bolnikih, ki so sočasno dobivali protimikrobna zdravila. 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 sočasno uporabo antibiotikov in katerega od peroralnih antikoagulantov ter krajši čas po takšni uporabi je priporočljivo pogosto kontrolirati INR.

### **4.6 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).

Zaradi previdnosti se je uporabi meropenema med nosečnostjo bolje izogniti.

#### *Dojenje*

Ni znano, ali se meropenem pri človeku izloča v mleko. Meropenem je pri živalih v zelo majhni koncentraciji zaznaven v mleku. Odločiti se je treba bodisi za prenehanje dojenja bodisi za prekinitve/prenehanje zdravljenja z meropenemom, upoštevaje koristi zdravljenja za žensko.

### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji**

Študije o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso bile izvedene.

### **4.8 Neželeni učinki**

#### Povzetek varnostnega profila zdravila

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 %), izpuščaji (1,4 %), navzea/bruhanje (1,4 %) in vnetje na mestu injiciranja (1,1 %). Najpogostejša laboratorijska neželena učinka, povezana z meropenemom, sta bila trombocitoza (1,6 %) in zvišanje jetrnih encimov (1,5–4,3 %).

Tabelarni pregled neželenih učinkov V spodnji preglednici so vsi neželeni učinki navedeni po organskem sistemu in pogostosti: 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 ( $< 1/10.000$ ). V razvrstitvah pogostosti 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	eozinofilija, trombocitopenija, levkopenija, nevtropenija
	Občasni	agranulocitoza, hemolitična anemija
Bolezni imunskega sistema	Občasni	angioedem, anafilaksija (glejte poglavji 4.3 in 4.4)
Bolezni živčevja	Pogosti	glavobol
	Občasni	parestezije
	Redki	konvulzije (glejte poglavje 4.4)
Bolezni prebavil	Pogosti	driska, bruhanje, navzea, bolečine v trebuhu
	Občasni	z antibiotikom povezani kolitis (glejte poglavje 4.4)
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	Pogosti	zvišanje transaminaz, zvišanje alkalne fosfataze, zvišanje laktat-dehidrogenaze v krvi
	Občasni	zvišanje bilirubina v krvi
Bolezni kože in podkožja	Pogosti	izpuščaj, srbenje
	Občasni	urtikarija
	Občasni	toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom, multiformni eritem
Bolezni sečil	Občasni	zvišanje kreatinina v krvi, zvišanje sečnine v krvi
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Pogosti	vnetje, bolečina
	Občasni	tromboflebitis
	Občasni	bolečina ne mestu injiciranja

### 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

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Interna klinika  
Center za zastrupitve  
Zaloška cesta 2  
SI-1000 Ljubljana  
Faks: + 386 (0)1 434 76 46  
e-pošta: [farmakovigilanca@kclj.si](mailto:farmakovigilanca@kclj.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 postmarketinške izkušnje 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. V poštev pride simptomatsko zdravljenje.

Pri osebah z normalnim delovanjem ledvic se zdravilo hitro odstrani 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

#### Način delovanja

Meropenem zavre sintezo bakterijske celične stene grampozitivnih in gramnegativnih bakterij z vezavo na penicilin vežoče beljakovine (PBP – *penicillin-binding proteins*) in tako deluje baktericidno.

#### Razmerje med farmakokinetiko in farmakodinamiko (FK/FD)

Podobno kot velja za druga betalaktamska protimikrobna zdravila, je tudi za meropenem dokazano, da z njegovo učinkovitostjo korelira čas, med katerim koncentracija meropenema presega MIK ( $t > \text{MIK}$ ). V predkliničnih modelih se je meropenem izkazal za aktivnega, kadar je njegova koncentracija v plazmi presegla MIK bakterije povzročiteljice v približno 40 % odmernega intervala. Ta cilj ni bil ugotovljen klinično.

#### 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 bili opisani lokalizirani skupki okužb z bakterijami, odpornimi proti karbapenemom.

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 protimikrobnih zdravil, če zadevni mehanizem vključuje nepermeabilnost in/ali iztočno črpalko/črpalke.

#### Mejne vrednosti

Spodaj so prikazane klinične mejne vrednosti za testiranje MIK po EUCAST (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*).

#### Klinične mejne vrednosti MIK za meropenem po EUCAST (11.2.2013, različica 3.1)

Organizem	občutljiv (O) (mg/l)	rezistenten (R) (mg/l)
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 2	> 8
<i>Pseudomonas</i> spp.	≤ 2	> 8
<i>Acinetobacter</i> spp.	≤ 2	> 8
<i>Streptokoki</i> skupine A, B, C in G	opomba 6	opomba 6
<i>Streptococcus pneumoniae</i> <sup>1</sup>	≤ 2	> 2
<i>Streptokoki</i> skupine <i>Viridans</i> <sup>2</sup>	≤ 2	> 2

<i>Enterococcus</i> spp.	--	--
<i>Staphylococcus</i> spp.	opomba 3	opomba 3
<i>Haemophilus influenzae</i> <sup>1,2</sup> in <i>Moraxella catarrhalis</i> <sup>2</sup>	≤ 2	> 2
<i>Neisseria meningitidis</i> <sup>2,4</sup>	≤ 0,25	> 0,25
Grampozitivni anaerobi razen <i>Clostridium difficile</i>	≤ 2	> 8
Gramnegativni anaerobi	≤ 2	> 8
<i>Listeria monocytogenes</i>	≤ 0,25	> 0,25
Mejne vrednosti, nepovezane z vrsto <sup>5</sup>	≤ 2	> 8

<sup>1</sup> Mejni vrednosti za meropenem za *Streptococcus pneumoniae* in *Haemophilus influenzae* pri meningitisu sta 0,25 mg/l (občutljivi) in 1 mg/l (rezistentni).

<sup>2</sup> Izolati z vrednostmi MIK nad mejno vrednostjo občutljivosti so zelo redki ali še niso opisani. V primeru takšnega izolata je treba ponoviti identifikacijo in preiskave antimikrobne občutljivosti; če je rezultat potrjen, je treba izolat poslati v referenčni laboratorij. Dokler za potrjene izolate z MIK nad trenutnimi mejnimi vrednostmi odpornosti ni dokazov o kliničnem odzivu, jih je treba prijaviti kot odporne.

<sup>3</sup> O občutljivosti stafilokokov za karbopeneme sklepajo na podlagi občutljivosti za cefoksitin.

<sup>4</sup> Mejne vrednosti se nanašajo samo na meningitis.

<sup>5</sup> Mejni vrednosti, ki nista vezani na vrsto, sta bili določeni iz podatkov o farmakokinetiki/farmakodinamiki in nista odvisni od porazdelitve MIC za posamezno vrsto. Namenjeni sta za uporabo samo pri organizmih, za katere ni specifičnih mejnih vrednosti. Mejni vrednosti, ki nista vezani na vrsto, temeljita na naslednjih odmerkih: mejni vrednosti po EUCAST veljata za 1000 mg meropenema 3-krat na dan, uporabljenega intravensko v 30 minutah kot najnižji odmerek. Odmerek 2000 mg 3-krat na dan je bil upoštevan za hude okužbe in določitev mejne vrednosti I/R.

<sup>6</sup> Sklepanje o občutljivosti streptokokov skupin A, B, C in G za betalaktame temelji na občutljivosti za penicilin.

-- = Testiranje občutljivosti ni priporočljivo, ker je ta vrsta slabo primerna za zdravljenje s tem zdravilom.

Izolate se lahko poroča kot R brez predhodnega testiranja.

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>§</sup>

*Staphylococcus aureus* (občutljiv za meticilin)<sup>‡</sup>

*Staphylococcus* species (občutljiv za 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 problem pridobljena odpornost

##### Grampozitivni aerobi

*Enterococcus faecium*<sup>§†</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 intermediarno 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 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 z 2000 mg. 30-minutno infundiranje odmerkov 500, 1000 in 2000 mg da povprečno  $C_{max}$  približno 23, 49 in 115  $\mu\text{g/ml}$  in ustrezne AUC 39,3, 62,3 in 153  $\mu\text{g.h/ml}$ . Po 5-minutnem infundiranju je  $C_{max}$  po odmerku 500 mg 52  $\mu\text{g/ml}$  in po odmerku 1000 mg 112  $\mu\text{g/ml}$ .

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.

### Presnova

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 blatu 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 in očistek med hemodializo 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 bistvenih 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.

## Pediatrični bolniki

Farmakokinetika je po odmerkih 10, 20 oz. 40 mg/kg pri dojenčkih in otrocih z okužbami pokazala približno takšne vrednosti  $C_{max}$ , kot pri odraslih po odmerkih 500, 1000 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 kreatinina 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 urinu 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, vendar je interindividualna variabilnost občutna.

Farmakokinetika meropenema pri novorojenčkih, ki so potrebovali antiinfekcijsko zdravljenje, je pokazala večji očistek pri novorojenčkih z večjo kronološko ali gestacijsko starostjo; v celoti je bil povprečni razpolovni čas 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 %  $t > MIC$  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 z odmerki 2000 mg/kg in več po enkratni uporabi ter pri opicah z odmerki 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 se odmerkov, ki so trajale do 6 mesecev, so opazili samo manj pomembne učinke, vključno z zmanjšanjem eritrocitnih parametrov pri psih.

Konvencionalna skupina testov ni pokazala znakov mutagenega potenciala in tudi ne znakov reproduktivnih toksičnih učinkov, vključno s teratogenim potencialom, v študijah na podganah do 750 mg/kg in pri opicah do 360 mg/kg.

V preliminarni študiji na opicah so pri odmerku 500 mg/kg ugotovili povečanje splavov.

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**

Meronem 500 mg: brezvodni natrijev karbonat

Meronem 1000 mg: brezvodni natrijev karbonat

## **6.2 Inkompatibilnosti**

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

## **6.3 Rok uporabnosti**

4 leta

### **Uporaba v intravenski bolusni injekciji**

Raztopino za injiciranje v bolusu je treba pripraviti z raztopitvijo zdravila Meronem v vodi za injekcije do končne koncentracije 50 mg/ml.

Kemična in fizikalna stabilnost pripravljene raztopine za bolusno injiciranje sta dokazani za 3 ure pri kontrolirani sobni temperaturi (15-25° C).

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

Če zdravilo ni uporabljeno takoj, je za tveganje in pogoje shranjevanja pred uporabo odgovorno zdravstveno osebje.

### **Uporaba v intravenski infuziji**

Raztopino za infundiranje je treba pripraviti z raztopitvijo zdravila Meronem bodisi v 0,9 % raztopini natrijevega klorida za infundiranje bodisi 5 % raztopini glukoze (dekstroze) za infundiranje do končne koncentracije od 1 do 20 mg/ml.

Kemična in fizikalna stabilnost raztopine za infundiranje, pripravljene z 0,9 % raztopino natrijevega klorida, sta dokazani za 6 ur pri kontrolirani sobni temperaturi (15-25° C) in za 24 ur pri temperaturi 2-8°C. Pripravljeno raztopino, ki je bila shranjena v hladilniku, je treba uporabiti v 2 urah potem, ko je bila vzeta iz hladilnika.

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

Če zdravilo ni uporabljeno takoj, je za tveganje in pogoje shranjevanja pred uporabo odgovorno zdravstveno osebje.

Pripravljeno raztopino zdravila Meronem v 5 % raztopini glukoze (dekstroze) je treba uporabiti takoj, tj. v eni uri po pripravi (rekonstituciji).

## **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.  
Pripravljene raztopine ne zamrzujte.

## **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Meronem 500 mg

674 mg praška v 20-ml viali iz stekla tipa 1 z zamaškom (iz sive halobutilne gume z aluminijasto zaporko).

Meronem 1000 mg

1348 mg praška v 30-ml viali iz stekla tipa 1 z zamaškom (iz sive halobutilne gume z aluminijasto zaporko).

Zdravilo je opremljeno v pakiranjih z 1 ali 10 vialami.

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 neposredno pripraviti z 0,9 % raztopino natrijevega klorida ali 5 % raztopino glukoze za infundiranje.

Vsaka viala je namenjena samo za enkratno uporabo.

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**

AstraZeneca UK Limited  
2 Kingdom Street  
London, W2 6BD  
Velika Britanija

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

H/98/00997/001 (Meronem 500 mg)

H/98/00997/002 (Meronem 1000 mg)

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

Datum prve odobritve: 06. 03. 1998

Datum zadnjega podaljšanja: 22. 05. 2014

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

23. 06. 2014