

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Meropenem Lek 500 mg prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje
Meropenem Lek 1000 mg prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Meropenem Lek 500 mg prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje
Ena viala vsebuje meropenem trihidrat, ki ustreza 500 mg brezvodnega meropenema.

Pomožna(e) snov(i) z znanim učinkom:

Ena viala vsebuje 45 mg natrija (1,957 mmol).

Po redčenju z 10 ml topila je koncentracija pripravljene raztopine meropenema 50 mg/ml.

Meropenem Lek 1000 mg prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje

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

Pomožna(e) snov(i) z znanim učinkom:

Ena viala vsebuje 90 mg natrija (3,913 mmol).

Po redčenju z 20 ml topila je koncentracija pripravljene raztopine meropenema 50 mg/ml.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje

bel do svetlo rumen kristalinični prašek

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Meropenem Lek 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 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

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

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

Upoštevati je treba uradne smernice za ustrezno uporabo protimikrobnih zdravil.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Spodnja preglednica prikazuje splošna priporočila za odmerjanje.

Pri določanju odmerka zdravila Meropenem Lek 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. z *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* ali *Acinetobacter* spp.) ali zelo hudih okužb, je lahko za odrasle in mladostnike posebno primeren odmerek do 2 g trikrat na dan in za otroke odmerek do 40 mg/kg trikrat na dan.

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

Odrasli in mladostniki

Okužba	Odmerek, ki ga je treba uporabiti na 8 ur
huda pljučnica, vključno z bolnišnično in ventilatorsko pljučnico	500 mg ali 1 g
Bronhopulmonalne okužbe pri cistični fibrozi	2 g
Zapletene okužbe sečil	500 mg ali 1 g
Zapletene intraabdominalne okužbe	500 mg ali 1 g
Intraportalne in postpartalne okužbe	500 mg ali 1 g
Zapletene okužbe kože in mehkih tkiv	500 mg ali 1 g

tkiv	
Akutni bakterijski meningitis	2 g
Zdravljenje febrilnih nevtropeničnih bolnikov	1 g

Zdravilo Meropenem Lek 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 1 g je intravensko bolusno injiciranje, ki traja približno 5 minut. Podatki o varnosti, ki podpirajo dajanje 2-g odmerka v intravenski bolusni injekciji, so omejeni.

Okvara ledvic

Odmerek za odrasle in mladostnike je treba prilagoditi, če je očistek kreatinina manjši kot 51 ml/min, kot je prikazano spodaj. Podatki, ki podpirajo uporabo teh prilagoditev odmerka za posamezni odmerek 2 g, so omejeni.

Očistek kreatinina (ml/min)	Odmerek (na podlagi posameznega odmerka v velikosti 500 mg ali 1 g ali 2 g, 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 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 odmerna shema 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.

Način dajanja

Meropenem se ponavadi 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.

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 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).

Razmisliti je potrebno o prenehanju zdravljenja z meropenemom in uporabi specifičnega zdravljenja proti *Clostridium difficile*. Prepovedana je uporaba zdravil, ki zavirajo peristaltiko.

Epileptični napadi (konvulzije)

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

Nadziranje 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 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 ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

Zdravilo Meropenem Lek 500 mg: To zdravilo vsebuje 45 mg natrija na vialo, kar je enako 2,25 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

Zdravilo Meropenem Lek 1000 mg: To zdravilo vsebuje približno 90 mg natrija na vialo, kar je enako 4,5 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Specifične študije medsebojnega delovanja z drugimi zdravili razen s probenecidom niso bile izvedene. Probenecid tekmuje z meropenemom za aktivno tubulno sekrecijo in tako zavira ledvično izločanje meropenema. Razpolovni čas izločanja meropenema se zato podaljša, njegova plazemska koncentracija 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 ni pričakovati medsebojnih delovanj z drugimi spojinami na podlagi tega mehanizma.

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.

Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so bile izvedene samo pri odraslih.

4.6 Nosečnost in dojenje

Nosečnost

O uporabi meropenema pri nosečnicah podatkov ni ali so omejeni.

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

Iz previdnostnih ukrepov se je uporabi meropenema med nosečnostjo bolje izogniti.

Dojenje

Poročali so, da se majhna količina meropenema izloči v materino mleko. Meropenema se ne sme uporabljati pri doječih materah, razen če možna korist za mater upravičuje možno tveganje za dojenčka.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študije o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso bile izvedene. Vendar pa je pri vožnji ali upravljanju s stroji potrebno upoštevati, da so poročali o glavobolu, paresteziji in

konvulzijah v povezavi z meropenemom.

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 %), izpuščaj (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 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 ($< 1/10.000$), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah 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 občasni	trombocitemija eozinofilija, trombocitopenija, levkopenija, nevtropenija, agranulocitoza, hemolitična anemija
Bolezni imunskega sistema	občasni	angioedem, anafilaksija (glejte poglavji 4.3 in 4.4)
Bolezni živčevja	pogosti občasni redki	glavobol parestezije epileptični krči (glejte poglavje 4.4)
Bolezni prebavil	pogosti občasni	driska, bruhanje, navzea, bolečine v trebuhu 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	koprivnica, toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom, multiformni eritem
	neznana pogostnost	reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (sindrom DRESS)
Bolezni sečil	občasni	zvišanje kreatinina v krvi, zvišanje sečnine v krvi
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pogosti občasni	vnetje, bolečina tromboflebitis, bolečina na mestu injiciranja

Pediatrična populacija

Zdravilo je odobreno za otroke, starejše od 3 mesecev. Na podlagi omejenih razpoložljivih podatkov ni dokazov o povečanem tveganju za kateri koli neželeni učinek pri otrocih. Vsa prejeta poročila so bila skladna z dogodki, ki so jih opazili pri odrasli populaciji.

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. Omejene izkušnje 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 simptomatskem zdravljenju.

Pri osebah z normalnim delovanjem ledvic se zdravilo hitro izloča 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 z vezavo na beljakovine, ki vežejo penicilin (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 najbolje 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 karabapeneme.

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 črpalke/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 (različica 3.1, veljavna od 11. 2. 2013)		
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>Streptococcus</i> skupine A, B, C in G	opomba ⁶	opomba ⁶
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹	≤ 2	> 2
Streptokoki skupine viridans ²	≤ 2	> 2
<i>Enterococcus</i> spp.	-	-
<i>Staphylococcus</i> spp.	opomba ³	opomba ³

<i>Haemophilus influenzae</i> ^{1,2} in <i>Moraxella catarrhalis</i> ²	≤ 2	> 2
<i>Neisseria meningitidis</i> ^{2,4}	≤ 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 ⁵	≤ 2	> 8

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

² 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.

³ O občutljivosti stafilokokov za karbopeneme sklepajo na podlagi občutljivosti za cefoksitin.

⁴ Mejne vrednosti se nanašajo samo na meningitis.

⁵ 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.

⁶ 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^{\$}

Staphylococcus aureus (občutljiv za meticilin)^L

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^{sf}

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 intermediarno občutljivost

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

[†]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 2 g. 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 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. 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 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 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 odmerke (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.

Pediatrična populacija

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 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 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 bolniki

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 LD50 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.

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

6.2 Inkompatibilnosti

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

6.3 Rok uporabnosti

Neodprto:
2 leti

Po rekonstituciji:

Pripravljene raztopine za intravensko injiciranje/infundiranje je treba uporabiti takoj.

Čas od začetka priprave do konca intravenskega injiciranja/infundiranja ne sme biti daljši od ene ure.

Ne zamrzujte rekonstituirane raztopine.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.
Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji glejte poglavje 6.3.
Ne zamrzujte rekonstituirane raztopine.

6.5 Vrsta obojnine in vsebina

Meropenem Lek 500 mg prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje:
675 mg praška v 20-ml viali iz stekla tipa 1 z zamaškom (iz sive bromobutilne gume s sterilizirano aluminijasto »flip-off« zaporko s plastičnim diskom).

Meropenem Lek 1000 mg prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje:
1350 mg praška v 30-ml viali iz stekla tipa 1 z zamaškom (iz sive bromobutilne gume s sterilizirano aluminijasto »flip-off« zaporko s plastičnim diskom).

Zdravilo je pakirano z 1 x 1 ali 10 x 1 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 injicije (5 ml na 250 mg meropenema). S takim redčenjem dobimo približno koncentracijo raztopine 50 mg/ml. Pripravljena raztopina je brezbarvna do rumena.

Infuzija

Za intravensko infundiranje je mogoče vialo meropenema neposredno pripraviti z 0,9 % raztopino natrijevega klorida ali 5 % raztopino glukoze za infundiranje do končnega volumna 50-200 ml.

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. Izdelek je treba pred uporabo vizualno pregledati za prisotnost delcev, poškodbo vsebnika ali druge vidne znake kvarjenja. Če opazite prisotnost delcev, poškodbo vsebnika ali druge vidne znake kvarjenja, raztopino zavrzite.

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Lek farmacevtska družba d.d., Verovškova 57, Ljubljana, Slovenija

8e- ChID 154121+156080+162526

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

H/11/01001/001-004

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 29. 3. 2011

Datum zadnjega podaljšanja: 9. 3. 2015

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

23. 8. 2018