

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Archifar 500 mg prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje
Archifar 1000 mg prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala vsebuje meropenem trihidrat, ki ustreza 500 mg oziroma 1000 mg brezvodnega meropenema.

Pomožna snov z znanim učinkom: natrij

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

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

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje

Bel do svetlo rumen kristaliničen prašek.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Meropenem je indiciran pri odraslih in otrocih, starejših od 3 mesecev, 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.

Meropenem se lahko uporablja za zdravljenje nevtropeničnih bolnikov s povišano telesno temperaturo, če obstaja sum, da je vzrok povišane temperature bakterijska okužba.

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.

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 g 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 (glejte spodaj) je treba upoštevati dodatne vidike.

Odrasli in mladostniki

Okužba	Odmerek, ki ga je treba uporabiti na vsakih 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
Intrapartalne in postpartalne okužbe	500 mg ali 1 g
Zapletene okužbe kože in mehkih tkiv	500 mg ali 1 g
Akutni bakterijski meningitis	2 g
Zdravljenje nevtropeničnih bolnikov, ki imajo povišano telesno temperaturo	1 g

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

Druga možnost za dajanje odmerkov do 1 g je intravensko bolusno injiciranje, ki traja približno 5 minut. Podatkov o varnosti, ki bi podpirali dajanje 2 g odmerka v obliki intravenske bolusne injekcije pri odraslih, je malo.

Okvarjeno delovanje 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 odmerka 2 g, je malo.

Očistek kreatinina (ml/min)	Odmerek (na podlagi "enote" razpona odmerka 500 mg ali 1 g; ali 2 g, 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 ciklu hemodialize.

Za bolnike na peritonealni dializi ni oblikovanih priporočil za odmerjanje.

Okvarjeno delovanje jeter

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

Starejši bolniki

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 maloštevilni farmakokinetični podatki kažejo, da bi lahko bila primerna shema odmerjanja 20 mg/kg na vsakih 8 ur (glejte poglavje 5.2).

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

Priporočena shema odmerjanja je prikazana v spodnji preglednici:

Okužba	Odmerek, ki ga je treba uporabiti na vsakih 8 ur
Huda pljučnica, vključno z bolnišnično in ventilatorsko pljučnico	10 mg/kg ali 20 mg/kg
Bronhopulmonalne okužbe pri cistični fibrozi	40 mg/kg
Zapletene okužbe sečil	10 mg/kg ali 20 mg/kg
Zapletene intraabdominalne okužbe	10 mg/kg ali 20 mg/kg
Zapletene okužbe kože in mehkih tkiv	10 mg/kg ali 20 mg/kg
Akutni bakterijski meningitis	40 mg/kg
Zdravljenje nevtropeničnih bolnikov, ki imajo povišano telesno temperaturo	20 mg/kg

Otroci, težji od 50 kg

Uporabiti je treba odmerek za odrasle.

Izkušenj pri otrocih z okvaro ledvic ni.

Način uporabe

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

Druga možnost za dajanje odmerkov meropenema do 20 mg/kg je intravensko bolusno injiciranje, ki traja približno 5 minut. Podatkov o varnosti, ki pri otrocih podpirajo dajanje odmerka 40 mg/kg v obliki intravenske bolusne injekcije, je malo.

Za navodila glede rekonstitucije zdravila pred dajanjem, glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

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

Preobčutljivost na katero koli drugo karbapenemsko zdravilo za zdravljenje bakterijskih infekcij. Huda preobčutljivost (npr. anafilaktična reakcija, huda kožna reakcija) na katero koli drugo betalaktamsko zdravilo za zdravljenje bakterijskih infekcij (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 zdravila za zdravljenje bakterijskih infekcij na podlagi dejavnikov, kot so izrazitost okužbe, prevalenca odpornosti na druga primerna zdravila za zdravljenje bakterijskih infekcij in tveganje selekcije bakterij, odpornih na karbapeneme.

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

Odpornost bakterij vrste *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *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 antibiotikah so poročali o resnih in občasno smrtnih preobčutljivostnih reakcijah (glejte poglavji 4.3 in 4.8).

Bolniki z anamnezo preobčutljivosti na 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 antibiotičnim zdravljenjem povezani kolitis

O z antibiotičnim zdravljenjem povezanim kolitisu in psevdomembranskem kolitisu so poročali pri skoraj vseh zdravljenih za zdravljenje bakterijskih infekcij, tudi pri meropenemu. Pojavita se lahko v blagi do hudi, celo smrtno nevarni obliki. Zato je na to diagnozo treba pomisliti pri vseh bolnikih, ki med uporabo meropenema ali po njej dobijo diarejo (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 karbapenemi, 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 za toksične učinke 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 spremljati delovanje jeter. Prilagoditev odmerka ni potrebna (glejte poglavje 4.2).

Serokonverzija direktnega antikoagulacijskega 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 Archifar vsebuje natrij

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

Zdravilo Archifar 1000 mg vsebuje 90 mg natrija na eno 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

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 zdravili so poročali o zmanjšanju koncentracije valprojske

kislina 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 zdravili ni mogoče obvladati in se ji je zato treba izogniti (glejte poglavje 4.4).

Peroralni antikoagulantni

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 zdravila za zdravljenje bakterijskih infekcij. 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 spremljati INR.

Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi meropenema pri nosečnicah ni oziroma jih je malo.

Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

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

Dojenje

Poročali so, da se majhna količina meropenema izloči v materino mleko. Meropenema se ne sme uporabljati pri doječih ženskah, razen če možna korist za mater upravičuje možno 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 pri vožnji in upravljanju strojev potrebno upoštevati, da je bilo pri uporabi meropenema poročano o pojavu glavobolov, parestezije in konvulzij.

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 poročani neželeni učinki diareja (2,3 %), izpuščaj (1,4 %), navzea/bruhanje (1,4 %) in vnetje na mestu injiciranja (1,1 %). Najpogostejša, z laboratorijskimi testi potrjena neželena učinka, povezana z meropenemom, sta bila trombocitemija (1,6 %) in zvišanje vrednosti jetrnih encimov (1,5-4,3 %).

Pregled neželenih učinkov v preglednici

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

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinek
Infekcijske in parazitske bolezni	občasni	oralna in vaginalna kandidoza
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	pogosti	trombocitemija

	občasni	eozinofilija, trombocitopenija, levkopenija, nevtropenija, 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	diareja, bruhanje, navzea, bolečine v trebuhu
	občasni	z antibiotikom povezani kolitis (glejte poglavje 4.4)
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	pogosti	zvišanje vrednosti transaminaz, zvišanje vrednosti alkalne fosfataze v krvi, zvišanje vrednosti laktat-dehidrogenaze v krvi
	občasni	zvišanje vrednosti bilirubina v krvi
Bolezni kože in podkožja	pogosti	izpuščaj, srbenje
	občasni	urtikarija, toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom, multififormni eritem
	neznana	reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (sindrom DRESS)
Bolezni sečil	občasni	zvišanje vrednosti kreatinina v krvi, zvišanje vrednosti sečnine v krvi
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pogosti	vnetje, bolečina
	občasni	tromboflebitis, bolečina na mestu injiciranja

Pediatrična populacija

Meropenem se lahko uporablja pri otrocih, starejših od 3 mesecev. Na podlagi maloštevilnih razpoložljivih podatkov ni bilo mogoče najti dokazov o povečanem tveganju za pojav kateregakoli neželenega učinka zdravila pri otrocih. Vsa poročila, ki so bila pridobljena, so se skladala z neželenimi učinki, opisanimi 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. 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 posameznikih 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, drugi beta-laktamski antibiotiki, karbapenemski antibiotiki.

Oznaka ATC: J01DH02

Mehanizem delovanja

Meropenem zavre sintezo bakterijske celične stene grampozitivnih in gramnegativnih bakterij, preko vezave na beljakovine, ki se vežejo na 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*) ($t > \text{MIC}$). V predkliničnih modelih je meropenem izkazal delovanje, kadar je njegova koncentracija v plazmi presegla MIK povzročitelja okužbe v približno 40 % odmernega intervala. Ta cilj ni bil klinično potrjen.

Mehanizem odpornosti

Odpornost bakterij na meropenem je lahko posledica: (1) manjše permeabilnosti zunanje membrane gramnegativnih bakterij (zaradi zmanjšane nastajanja porinov), (2) manjše afinitete za ciljne PBPs, (3) večje ekspresije komponent iztočne črpalke in (4) nastajanja betalaktamaz, ki lahko hidrolizirajo karabapeneme.

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

Med meropenemom in učinkovinami iz kinolonske, aminoglikozidne, makrolidne in tetraciklinske skupine ni navzkrižne odpornosti na podlagi cilja. Vendar so lahko bakterije odporne na več kot eno skupino zdravil za zdravljenje bakterijskih infekcij, 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*; Evropski odbor za testiranje protimikrobne občutljivosti).

Klinične mejne vrednosti MIK za meropenem po EUCAST (11. 2. 2013, različica 3.1)

Organizem	občutljiv (S - <i>Susceptible</i>) (mg/l)	odporen (R - <i>Resistant</i>) (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 <i>Viridans</i> 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 (odporni).

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

³ O občutljivosti stafilokokov na karbapeneme sklepajo na podlagi občutljivosti na 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 MIK 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, danega intravensko v 30 minutah kot najmanjši odmerek. Odmerek 2 g 3-krat na dan je bil upoštevan za hude okužbe in določitev mejne vrednosti I/R.

⁶ Sklepanje o občutljivosti streptokokov skupine A, B, C in G na betalaktame temelji na občutljivosti za peniciline.

-- = Testiranje občutljivosti ni priporočljivo, ker je ta vrsta slabo primerna za zdravljenje s tem zdravilom. Izolati se lahko poročajo kot odporni (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^S

Staphylococcus aureus (občutljiv na meticilin)^L

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 problem pridobljena odpornost

Grampozitivni aerobi

Enterococcus faecium^{§†}

Gramnegativni aerobi

Acinetobacter species
Burkholderia cepacia
Pseudomonas aeruginosa

Inherentno odporni organizmi

Gramnegativni aerobi

Stenotrophomonas maltophilia
Legionella species

Drugi mikroorganizmi

Chlamydophila pneumoniae
Chlamydophila psittaci
Coxiella burnetii
Mycoplasma pneumoniae

§ Vrste, ki kažejo naravno intermediarno občutljivost.

‡ Vsi na meticilin odporni stafilokoki so odporni tudi na meropenem.

† 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 pri odmerku 2 g. 30 minutno infundiranje odmerkov 500 mg, 1000 mg oziroma 2000 mg da povprečno C_{max} približno 23 $\mu\text{g/ml}$, 49 $\mu\text{g/ml}$ oziroma 115 $\mu\text{g/ml}$ in ustrezne AUC vrednosti 39,3 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$, 62,3 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ oziroma 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 od 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 tako filtraciji in tubulni sekreciji.

Insuficienca ledvic

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

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

Insuficienca jeter

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

Odrasli bolniki

Farmakokinetične študije pri bolnikih niso pokazale pomembnih farmakokinetičnih razlik v primerjavi z zdravimi osebami z enakim delovanjem ledvic. Populacijski model, razvit na podlagi podatkov 79 bolnikov z intraabdominalnimi okužbami ali pljučnico, je pokazal odvisnost centralnega volumna od telesne mase in očistka od očistka kreatinina in starosti.

Pediatrična populacija

Farmakokinetika je po odmerkih 10 mg/kg, 20 mg/kg oziroma 40 mg/kg pri dojenčkih in otrocih z okužbami pokazala približno takšne vrednosti C_{max} , kot pri odraslih po odmerkih 500 mg, 1000 mg oziroma 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 z urinom 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 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

Intravenski LD₅₀ meropenema pri glodalcih je večji od 2000 mg/kg.

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

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

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

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

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

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

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

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

Rok uporabnosti po rekonstituciji:

Uporaba v intravenski bolusni injekciji

Raztopino za injiciranje v bolusu pripravimo tako, da zdravilo raztopimo v vodi za injekcije do končne koncentracije 50 mg/ml. Kemična in fizikalna stabilnost pripravljene raztopine za injiciranje v bolusu sta dokazani za 3 ure pri do 25 °C ali 12 ur pri shranjevanju v hladilniku (2-8 °C).

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

Če zdravilo ni uporabljeno takoj, je za čas in pogoje shranjevanja pripravljene raztopine odgovoren uporabnik.

Uporaba v intravenski infuziji

Raztopino za infundiranje pripravimo tako, da zdravilo raztopimo v 0,9-odstotni raztopini natrijevega klorida za infundiranje ali 5-odstotni raztopini glukoze za infundiranje do končne koncentracije od 1 do 20 mg/ml. Kemična in fizikalna stabilnost pripravljene raztopine za infundiranje, pripravljene z 0,9-odstotno raztopino natrijevega klorida, sta dokazani za 3 ure pri do 25 °C ali 24 ur pri shranjevanju v hladilniku (2-8 °C).

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

Če zdravilo ni uporabljeno takoj, je za čas in pogoje shranjevanja pripravljene raztopine odgovoren uporabnik. Rekonstituirano raztopino zdravila v 5-odstotni raztopini glukoze je treba uporabiti takoj.

Pripravljene raztopine ne zamrzujte.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

20 ml in 30 ml vial iz prozornega stekla tipa I.

Zdravilo je na voljo v pakiranjih z 1, 10, 25, 50 in 100 vialami.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

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

Raztopino je treba pred uporabo pretresti.

Ena viala je namenjena samo za enkratno uporabo.

Priporočljivo je, da uporabite sveže pripravljene raztopine.

Injekcija

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

Infuzija

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

Neuporabljeno rezidualno raztopino, ki vsebuje antibiotik, kot tudi ves material, ki je bil uporabljen za aplikacijo, zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Medochemie Ltd, 1-10 Constantinoupoleos Street 3011 Limassol, Ciper

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

H/19/02547/001-010

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 7.2.2019

Datum zadnjega podaljšanja: 16.1.2024

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

20. 2. 2023