

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

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

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Meropenem Kalceks 500 mg

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

Meropenem Kalceks 1000 mg

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

Pomožna snov z znanim učinkom:

Meropenem Kalceks 500 mg: Ena viala vsebuje približno 45 mg natrija (v obliki natrijevega karbonata).

Meropenem Kalceks 1000 mg: Ena viala vsebuje približno 90 mg natrija (v obliki natrijevega karbonata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje
Bel do svetlo rumen prašek.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

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

- huda pljučnica, vključno z bolnišnično pljučnico in pljučnico zaradi uporabe respiratorja (ventilatorska pljučnica),
- bronhopulmonalne okužbe pri cistični fibrozi,
- zapletene okužbe sečil,
- zapletene intraabdominalne okužbe,
- med- in poporodne okužbe,
- zapletene okužbe kože in mehkih tkiv,
- akutni bakterijski meningitis.

Zdravilo Meropenem Kalceks se lahko uporablja pri zdravljenju nevtropeničnih bolnikov z zvišano telesno temperaturo, za katero obstaja sum, da je posledica bakterijske okužbe.

Zdravljenje bolnikov z bakteriemijo, ki se pojavi v povezavi s katero koli od zgoraj navedenih okužb ali ob sumu na takšno povezavo.

Upoštevati je treba uradne smernice o ustrezni uporabi zdravil za zdravljenje bakterijskih infekcij.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Spodnje preglednice vsebujejo splošna priporočila za odmerjanje.

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

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

Pri zdravljenju bolnikov z ledvično insuficienco je potreben dodaten premislek glede odmerjanja (glejte Preglednico 2 spodaj).

Odrasli in mladostniki

Preglednica 1 Splošna priporočila za odmerjanje

Okužba	Odmerek, ki ga je treba dati na vsakih 8 ur
Huda pljučnica, vključno z bolnišnično pljučnico in pljučnico zaradi uporabe respiratorja	500 mg ali 1000 mg
Bronhopulmonalne okužbe pri cistični fibrozi	2000 mg
Zapletene okužbe sečil	500 mg ali 1000 mg
Zapletene intraabdominalne okužbe	500 mg ali 1000 mg
Med- in poporodne okužbe	500 mg ali 1000 mg
Zapletene okužbe kože in mehkih tkiv	500 mg ali 1000 mg
Akutni bakterijski meningitis	2000 mg
Zdravljenje nevtropeničnih bolnikov, ki imajo povišano telesno temperaturo	1000 mg

Meropenem se običajno daje z intravensko infuzijo, ki traja približno 15-30 minut (glejte poglavja 6.2, 6.3 in 6.6).

Druga možnost je dajanje odmerkov do 1000 mg v obliki intravenske bolusne injekcije, ki naj traja približno 5 minut. Na voljo je malo podatkov o varnosti, ki bi podpirali uporabo 2000-mg odmerka pri odraslih v obliki intravenske bolusne injekcije.

Ledvična okvara

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

Preglednica 2 Priporočila za odmerjanje pri bolnikih z ledvično okvaro

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

Meropenem je mogoče odstraniti s hemodializo in hemofiltracijo. Potrebni odmerek je treba dati po zaključku cikla hemodialize.

Za bolnike na peritonealni dializi ni uveljavljenih priporočil za odmerjanje.

Bolniki z jetrno okvaro

Bolnikom z jetrno okvaro odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavje 4.4).

Starejši bolniki

Pri starejših bolnikih z normalnim delovanjem ledvic ali z vrednostmi kreatininskega očistka, večjimi od 50 ml/min, odmerka ni treba prilagajati.

Pediatrična populacija

Otroci, mlajši od 3 mesecev

Varnost in učinkovitost meropenema pri otrocih, mlajših od 3 mesecev, nista bili dokazani, optimalni režim odmerjanja pa ni bil ugotovljen. Vendar pa maloštevilni farmakokinetični podatki kažejo, da bi lahko bil primerni režim odmerjanja 20 mg/kg na vsakih 8 ur (glejte poglavje 5.2).

Otroci, stari od 3 mesecev do 11 let in do 50 kg telesne mase

Priporočeni režimi odmerjanja so prikazani v Preglednici 3 spodaj:

Preglednica 3 Priporočila za odmerjanje pri otrocih, starih od 3 mesecev do 11 let, z do 50 kg telesne mase

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

Otroci z več kot 50 kg telesne mase

Uporabiti je treba odmerek za odrasle.

Ni izkušenj z zdravljenjem otrok z ledvično okvaro.

Način uporabe

Meropenem se običajno daje z intravensko infuzijo, ki traja približno 15-30 minut (glejte poglavja 6.2, 6.3 in 6.6). Druga možnost za dajanje odmerkov meropenema do 20 mg/kg je v obliki intravenske bolusne injekcije, ki naj traja približno 5 minut. Na voljo je malo podatkov o varnosti, ki bi podpirali uporabo odmerka 40 mg/kg pri otrocih v obliki intravenske bolusne injekcije.

Za navodila glede rekonstitucije/redčenja 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 kateri koli drug karbapenemski antibiotik.

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

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Pri izbiri meropenema za zdravljenje posameznega bolnika je treba upoštevati primernost uporabe karbapenemskega antibiotika na osnovi dejavnikov, kot so izraženost okužbe ter pogostnost odpornosti proti drugim ustreznim zdravilom za zdravljenje bakterijskih infekcij in tveganje pri izbiri za bakterije, odporne na karbapenemske antibiotike.

Odpornost bakterij *Enterobacterales*, *Pseudomonas aeruginosa* in *Acinetobacter* spp.

Odpornost bakterij vrst *Enterobacterales*, *Pseudomonas aeruginosa* in *Acinetobacter* spp., na antibiotike iz skupine penemov, je po Evropski uniji različna. Predpisovalcem svetujemo, da upoštevajo lokalno razširjenost odpornosti teh bakterij na peneme.

Preobčutljivostne reakcije

Kot pri uporabi vseh betalaktamskih antibiotikov so poročali o resnih in občasno smrtnih preobčutljivostnih reakcijah (glejte poglavje 4.3 in 4.8).

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

Če pride do hude alergijske reakcije, je treba zdravljenje s tem zdravilom ukiniti in ustrezno ukrepati. Pri bolnikih, ki so prejeli meropenem, so poročali o hudih neželenih reakcijah na koži (SCAR - Severe Cutaneous Adverse Reactions), kot so Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), toksična epidermalna nekroliza (TEN), reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS - Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms), multiformni eritem (EM - Erythema Multiforme) in akutna generalizirana eksantemska pustuloza (AGEP) (glejte poglavje 4.8). Če se pojavijo znaki in simptomi, ki kažejo na te reakcije, je treba zdravljenje z meropenemom nemudoma prekiniti in razmisliti o uvedbi drugega zdravljenja.

Z antibiotičnim zdravljenjem povezani kolitis

O z antibiotičnim zdravljenjem povezanim kolitisu in psevdomembranskem kolitisu so poročali pri uporabi skoraj vseh zdravil za zdravljenje bakterijskih infekcij, tudi pri uporabi meropenema. Pojavita se lahko v blagi do hudi, celo smrtno nevarni obliki. Zato je pri bolnikih, ki med uporabo meropenema ali po njej dobijo drisko, pomembno pomisliti na to diagnozo (glejte poglavje 4.8). Razmisliti je treba o prekinitvi zdravljenja z meropenemom in uvedbi ustreznega zdravljenja proti *Clostridioides difficile*. Zdravil, ki zavirajo peristaltiko, se ne sme uporabiti.

Konvulzije (napadi krčev)

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

Z zdravilom povzročena okvara jeter (DILI – drug induced liver injury)

Med zdravljenjem z meropenemom je treba, zaradi tveganja za pojav DILI, skrbno spremljati delovanje jeter (glejte poglavje 4.8). Ob pojavu hude DILI je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja, kot je klinično ustrezno. Meropenem lahko ponovno uvedemo samo, če se oceni, da je ključnega pomena za zdravljenje.

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

Serokonverzija direktnega antiglobulinskega testa (Coombsov test)

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

Sočasna uporaba z valprojsko kislino/natrijevim valproatom/valpromidom

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

Pomožne snovi

Meropenem Kalceks 500 mg: To zdravilo vsebuje približno 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.

Meropenem Kalceks 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

Razen za probenecid, specifičnih študij medsebojnega delovanja z drugimi zdravili niso izvedli.

Probenecid z meropenemom tekmuje za aktivno tubulno sekrecijo in tako zavira ledvično izločanje meropenema, s podaljšanjem razpolovnega časa izločanja meropenema in povečanjem koncentracije meropenema v plazmi. Pri sočasni uporabi probenecida in meropenema je potrebna previdnost.

Možnega učinka meropenema na vezavo drugih zdravil na beljakovine ali na njihovo presnovo niso raziskali. Je pa vezava meropenema na beljakovine tako majhna, da na podlagi tega mehanizma ni pričakovati medsebojnega delovanja z drugimi spojinami.

Pri sočasni uporabi valprojske kisline in karbapenemskih antibiotikov so poročali o znižanju ravni valprojske kisline v krvi, kar je povzročilo 60-100 % znižanje ravni valprojske kisline v približno dveh dneh. Zaradi hitrega pojava in obsega zmanjšanja sočasna uporaba valprojske kisline/natrijevega valproata/valpromida s karbapenemskimi antibiotiki ne velja za obvladljivo in se ji je zato treba izogniti (glejte poglavje 4.4).

Peroralni antitrombotiki

Sočasna uporaba antibiotikov in varfarina lahko poveča njegove antikoagulantne učinke. Obstaja veliko poročil o povečanju antikoagulantnih učinkov peroralnih antitrombotikov (antikoagulantov), vključno z varfarinom, pri bolnikih, ki so sočasno prejeli zdravila za zdravljenje bakterijskih infekcij. Tveganje se lahko razlikuje glede na osnovno okužbo, starost in splošno stanje bolnika, tako da je prispevek antibiotika k povečanju internacionalnega normaliziranega razmerja (INR) težko oceniti. Priporočljivo je pogosto spremljanje INR med in krajši čas po sočasni uporabi antibiotikov s katerim od peroralnih antitrombotikov.

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 vplivov na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Vseeno je zaželeno, da se zaradi previdnosti uporabi meropenema med nosečnostjo izognemo.

Dojenje

Poročali so, da se majhne količine meropenema izločajo v materino mleko. Meropenema se ne sme uporabljati pri doječih materah, razen če potencialna korist za mater odtehta potencialno tveganje za otroka.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso izvedli.

Pri vožnji ali upravljanju strojev pa je treba upoštevati, da so pri uporabi meropenema poročali o glavobolu, paresteziji in konvulzijah.

4.8 Neželeni učinki

V pregledu 4872 bolnikov s 5026 primerov izpostavljenosti zdravljenju z meropenemom so bili neželeni učinki, povezani z meropenemom, o katerih so poročali najpogostejše, driska (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 trombocitoza (1,6 %) in zvišana vrednost jetrnih encimov (1,5-4,3 %).

Seznam neželenih učinkov v preglednici

V spodnji preglednici so vsi neželeni učinki razvrščeni po organskih sistemih in pogostnosti: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10\,000$) in neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V vsaki skupini pogostosti so neželeni učinki razvrščeni po resnosti v padajočem vrstnem redu.

Preglednica 4 Neželeni učinki

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinek
Infekcijske in parazitske bolezni	Občasni	ustna 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)
Presnovne in prehranske motnje	Občasni	hipokaliemija
Psihiatrične motnje	Redki	delirij
Bolezni živčevja	Pogosti	glavobol
	Občasni	parestezije
	Redki	konvulzije (glejte poglavje 4.4)
Bolezni prebavil	Pogosti	driska, bruhanje, navzea, bolečine v trebuhu
	Občasni	kolitis, povezan z uporabo antibiotikov (glejte poglavje 4.4)
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	Pogosti	zvišane vrednosti transaminaz, zvišana vrednost alkalne fosfataze v krvi, zvišana vrednost laktat-dehidrogenaze v krvi
	Občasni	zvišana vrednost bilirubina v krvi z zdravilom povzročena okvara jeter ¹
Bolezni kože in podkožja	Pogosti	izpuščaj, pruritus
	Občasni	urtikarija, toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom, multiformni eritem (glejte poglavje 4.4)
	Neznana pogostnost	reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (sindrom DRESS), akutna generalizirana eksantemska pustuloza (glejte poglavje 4.4)
Bolezni sečil	Občasni	zvišana vrednost kreatinina v krvi, zvišana vrednost sečnine v krvi
Splošne težave in spremembe na	Pogosti	vnetje, bolečina

mestu aplikacije	Občasni	tromboflebitis, bolečina na mestu injiciranja
------------------	---------	---

¹ DILI vključuje hepatitis in odpoved jeter.

Pediatrična populacija

Meropenem se lahko uporablja pri otrocih, starejših od 3 mesecev. Na podlagi maloštevilnih razpoložljivih podatkov ni dokazov o povečanem tveganju za kateri koli neželeni učinek zdravila 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 ledvično okvaro je mogoče relativno preveliko odmerjanje, če odmerek ni prilagojen, kot je opisano v poglavju 4.2. Maloštevilne izkušnje iz obdobja po prihodu meropenema na trg kažejo, da so neželeni učinki, če se pojavijo po prevelikem odmerjanju, skladni s profilom neželenih učinkov, opisanim v poglavju 4.8, ter so na splošno blagi in po prekinitvi ali zmanjšanju odmerka izginejo. Razmisliti je treba o simptomatskem zdravljenju.

Pri posameznikih z normalnim delovanjem ledvic bo prišlo do hitrega ledvičnega izločanja (glejte poglavje 5.2). S hemodializo se meropenem in njegov presnovek odstranita.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

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

Mehanizem delovanja

Meropenem deluje baktericidno, tako da zavira sintezo bakterijske celične stene pri grampozitivnih in gramnegativnih bakterijah z vezavo na beljakovine, ki vežejo penicilin (PBP - Penicillin-Binding Proteins).

Farmakokinetično/farmakodinamično razmerje (FK/FD)

Podobno kot pri drugih betalaktamskih antibiotikih se je tudi pri uporabi meropenema pokazalo, da z njegovo učinkovitostjo najboljše korelira čas, med katerim njegova koncentracija presega minimalne inhibitorne koncentracije (MIK; MIC – Minimal Inhibitory Concentration) ($t > \text{MIK}$). V predkliničnih modelih je meropenem izkazal delovanje, ko so njegove plazemske koncentracije presegle MIK povzročitelja okužbe v približno 40 % intervala odmerjanja. Ta cilj ni bil klinično potrjen.

Mehanizem odpornosti

Bakterijska odpornost na meropenem je lahko posledica:

- (1) zmanjšane prepustnosti zunanje membrane pri gramnegativnih bakterijah (zaradi zmanjšanega tvorjenja porinov);
- (2) zmanjšane afinitete za ciljne PBP;
- (3) zvečanega izražanja komponent iztočne črpalke;
- (4) tvorbe laktamaz beta, ki lahko hidrolizirajo karbapeneme.

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

Med meropenemom in učinkovinami iz skupine kinolonov, aminoglikozidov, makrolidov in tetraciklinov ni navzkrižne odpornosti na podlagi tarče. Bakterije se lahko kljub temu izkažejo kot odporne na več kot eno skupino zdravil za zdravljenje bakterijskih infekcij, če zadevni mehanizem vključuje neprepustnost in/ali iztočno(-e) črpalko(-e).

Mejne vrednosti

Klinične mejne vrednosti za testiranje MIK, kot jih je ugotovil Evropski odbor za testiranje protimikrobne občutljivosti EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing), so predstavljene v Preglednici 5.

Preglednica 5 Klinične mejne vrednosti MIK za meropenem po EUCAST (1. 1. 2022, različica 12.0)

Organizem	občutljiv (S - Susceptible) (mg/l)	odporen (R - Resistant) (mg/l)
<i>Enterobacterales</i> (indicirane okužbe razen meningitisa)	≤ 2	> 8
<i>Enterobacterales</i> (meningitis)	≤ 2	> 2
<i>Pseudomonas</i> spp., <i>P. aeruginosa</i> (indicirane okužbe razen meningitisa)	≤ 2	> 8
<i>P. aeruginosa</i> (meningitis)	≤ 2	> 2
<i>Acinetobacter</i> spp. (indicirane okužbe razen meningitisa)	≤ 2	> 8
<i>Acinetobacter</i> spp. (meningitis)	≤ 2	> 2
<i>Staphylococcus</i> spp.	Opomba ¹	Opomba ¹
<i>Enterococcus</i> spp.	--	--
<i>Streptococcus</i> skupine A, B, C, G	Opomba ²	Opomba ²
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (indicirane okužbe razen meningitisa)	≤ 2	> 2
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (meningitis)	≤ 0,25	> 0,25
<i>Streptokoki</i> skupine <i>Viridans</i>	≤ 2	> 2
<i>Haemophilus influenzae</i> (indicirane okužbe razen meningitisa)	≤ 2	> 2
<i>Haemophilus influenzae</i> (meningitis)	≤ 0,25	> 0,25
<i>Moraxella catarrhalis</i> ³	≤ 2	> 2
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	nezadostni dokazi, da bo ta organizem dobra tarča za zdravljenje z meropenemom	nezadostni dokazi, da bo ta organizem dobra tarča za zdravljenje z meropenemom
<i>Neisseria meningitidis</i> ^{3,4}	≤ 0,25	> 0,25
<i>Bacteroides</i> spp. ⁵	≤ 1	> 1
<i>Prevotella</i> spp.	≤ 0,25	> 0,25
<i>Fusobacterium necrophorum</i>	≤ 0,03	> 0,03
<i>Clostridium perfringens</i>	≤ 0,125	> 0,125

<i>Cutibacterium acnes</i>	≤ 0,125	> 0,125
<i>Listeria monocytogenes</i>	≤ 0,25	> 0,25
<i>Aerococcus sanguinicola</i> in <i>urinae</i>	≤ 0,25	> 0,25
<i>Kingella kingae</i>	≤ 0,03	> 0,03
<i>Achromobacter xylosoxidans</i>	≤ 1	> 4
<i>Vibrio</i> spp.	≤ 0,5	> 0,5
<i>Bacillus</i> spp. (razen <i>B. anthracis</i>)	≤ 0,25	> 0,25
<i>Burkholderia pseudomallei</i>	≤ 2	> 2
Mejne vrednosti, ki niso povezane z vrsto	≤ 2	> 8

¹ O občutljivosti stafilokokov na karbapenemske antibiotike sklepamo na podlagi občutljivosti na cefoksitin.

² O občutljivosti streptokokov skupin A, B, C in G na karbapenemske antibiotike sklepamo na podlagi občutljivosti na benzilpenicilin.

³ Odporni izolati so zelo redki ali pa o njih še niso poročali. Rezultate testa za identifikacijo in protimikrobno občutljivost za katerega koli od takšnih izolatov je treba potrditi, izolat pa poslati v referenčni laboratorij.

⁴ Mejne vrednosti za hude sistemske okužbe povzročene z *N. meningitidis* (meningitis z ali brez septikemije) so bile določene samo za meropenem.

⁵ Nekateri izolati z MIK 1 mg/l lahko vsebujejo gen *cfiA*.

-- = Testiranje občutljivosti ni priporočljivo, ker je vrsta slaba tarča za zdravljenje z zdravilom. Izolate je mogoče navesti kot odporne brez predhodnega testiranja.

Pogostnost oblik pridobljene odpornosti se lahko pri določenih vrstah razlikuje glede na zemljepisno lego in čas, zato je zaželeno, da dobite lokalne informacije o odpornosti, še zlasti pri zdravljenju hudih okužb. Če je to potrebno, poiščite strokovni nasvet, kadar je lokalna pogostnost odpornosti taka, da je uporaba zdravila pri vsaj nekaterih vrstah okužb vprašljiva.

Naslednja preglednica navedenih patogenov izhaja iz kliničnih izkušenj in smernic za zdravljenje.

Pogosto občutljive vrste

Grampozitivni aerobi

Enterococcus faecalis^s

Staphylococcus aureus (občutljiv na meticilin)^f

Vrste *Staphylococcus* (občutljive na meticilin), vključno s *Staphylococcus epidermidis*

Streptococcus agalactiae (skupina B)

Skupina *Streptococcus milleri* (*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

Vrste *Peptostreptococcus* (vključno s *P. micros*, *P. anaerobius*, *P. magnus*)

Gramnegativni anaerobi

Bacteroides caccae

Skupina *Bacteroides fragilis*

Prevotella bivia

Prevotella disiens

Vrste, pri katerih lahko pridobljena odpornost predstavlja težavo

Grampozitivni aerobi

Enterococcus faecium^{§†}

Gramnegativni aerobi

Vrste *Acinetobacter*

Burkholderia cepacia

Pseudomonas aeruginosa

Inherentno odporni organizmi

Gramnegativni aerobi

Stenotrophomonas maltophilia

Vrste *Legionella*

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.

† Stopnja odpornosti $\geq 50\%$ v eni ali več državah EU.

Smrkavost in melioidoza: Uporaba meropenema pri ljudeh temelji na *in vitro* podatkih o občutljivosti za *B. mallei* in *B. pseudomallei* ter na maloštevilnih podatkih pri ljudeh. Lečeči zdravniki morajo upoštevati nacionalne in/ali mednarodne strokovno usklajene dokumente, glede zdravljenja smrkavosti in melioidoze.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Pri zdravih osebah je vrednost povprečnega plazemskega razpolovnega časa približno 1 ura; povprečni volumen porazdelitve je približno 0,25 l/kg (11-27 litrov), povprečni očistek pa 287 ml/min pri odmerku 250 mg in se zmanjša na 205 ml/min pri odmerku 2000 mg. 30-minutno infundiranje odmerkov 500 mg, 1000 mg oz. 2000 mg povzroči povprečno vrednost C_{max} približno 23 µg/ml, 49 µg/ml oz. 115 µg/ml in temu ustrezne vrednosti AUC 39,3 µg.h/ml, 62,3 µg.h/ml oz. 153 µg.h/ml. Po 5-minutnem infundiranju je vrednost C_{max} po odmerku 500 mg 52 µg/ml, po odmerku 1000 mg pa 112 µg/ml. Če oseba z normalnim delovanjem ledvic prejme več odmerkov v 8 urah, 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 primerljivi vrednosti C_{max} in razpolovnega časa kot pri zdravih osebah, vendar z večjim volumenom porazdelitve (27 litrov).

Porazdelitev

Povprečna vezava meropenema na beljakovine v plazmi je bila približno 2 % in ni bila odvisna od koncentracije. Po hitrem dajanju (5 minut ali manj) je farmakokinetika biekspONENTNA, po 30-minutnem infundiranju pa je to veliko 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, pri čemer nastane mikrobiološko neaktiven presnovek. Meropenem *in vitro* kaže manjšo dovzetnost za hidrolizo s humano dehidropeptidazo-I (DHP-I) kot imipenem, zato sočasno ni treba uporabljati zaviralca DHP-I.

Izločanje

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

Ledvična insuficienca

Ledvična okvara povzroči večjo plazemsko vrednost AUC in daljši razpolovni čas meropenema. V primerjavi z zdravimi osebami (z očistkom kreatinina > 80 ml/min) se je vrednost AUC pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic (očistek kreatinina 33-74 ml/min) povečala za 2,4-krat, pri bolnikih s hudo okvaro (očistek kreatinina 4-23 ml/min) za 5-krat in pri bolnikih na hemodializi (očistek kreatinina < 2 ml/min) za 10-krat. Pri bolnikih z ledvično okvaro se je občutno povečala tudi vrednost AUC mikrobiološko neaktivnega presnovka z razklenjenim obročem. Pri bolnikih z zmerno ali hudo ledvično okvaro je priporočljivo prilagoditi odmerek (glejte poglavje 4.2). Meropenem se s hemodializo odstrani, očistek med hemodializo pa je približno štirikrat večji kot pri anuričnih bolnikih.

Jetrna insuficienca

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 pri 79 bolnikih z intraabdominalnimi okužbami ali pljučnico, je pokazal odvisnost centralnega volumna od telesne mase in odvisnost očistka od kreateninskega očistka ter 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 kot pri odraslih. Povprečne vrednosti očistka meropenema so bile 5,8 ml/min/kg (6-12 let), 6,2 ml/min/kg (2-5 let), 5,3 ml/min/kg (6-23 mesecev) in 4,3 ml/min/kg (2-5 mesecev). Približno 60 % odmerka se izloči v urin v 12 urah v obliki meropenema, nadaljnjih 12 % pa v obliki presnovka. 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 režim odmerjanja 20 mg/kg na 8 ur doseže 60 % vrednosti $t > \text{MIK}$ za *P. aeruginosa* pri 95 % nedonošenih in 91 % donošenih novorojenčkov.

Starejši bolniki

Farmakokinetične študije pri zdravih starejših osebah (65-80 let) so pokazale manjši plazemski očistek (ki je bil povezan s starostnim zmanjšanjem očistka kreatinina) in manjše zmanjšanje neledvičnega očistka. Pri starejših bolnikih odmerka ni treba prilagoditi, razen v primeru zmerne do hude ledvične okvare (glejte poglavje 4.2).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

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

Osrednje živčevje meropenem praviloma dobro prenaša. V študijah akutne toksičnosti pri glodalcih so bili učinki opazni pri odmerkih, večjih od 1000 mg/kg. Vrednost intravenskega srednjega letalnega odmerka (LD₅₀) meropenema pri glodalcih je večja od 2000 mg/kg.

V študijah ponavljajočih odmerkov, ki so trajale do 6 mesecev, so opazili le manjše učinke, ki vključujejo zmanjšanje eritrocitnih parametrov pri psih.

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

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

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

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

4 leta

Intravenska bolusna injekcija

Rekonstituirane raztopine za intravensko injiciranje je treba uporabiti takoj. Čas od začetka rekonstitucije do konca intravenskega injiciranja ne sme biti daljši od ene ure.

Intravensko infundiranje

Rekonstituirano raztopino je treba razredčiti takoj po rekonstituciji. Čas od začetka rekonstitucije do konca intravenskega infundiranja ne sme biti daljši od ene ure.

Pripravljenih raztopin ne zamrzujte.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji/redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Viala iz prozornega stekla z zamaškom iz bromobutilne gume in vijolično (500 mg)/sivo (1000 mg) plastično odstranljivo zaporko (»flip-off«) z aluminijastim pečatom. Viale so zapakirane v zunanjo škatlo.

Velikosti pakiranja: 1 ali 10 vial

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ena viala je samo za enkratno uporabo.

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

Intravenska bolusna injekcija

Za intravensko bolusno injiciranje je treba meropenem rekonstituirati s sterilno vodo za injekcije do končne koncentracije 50 mg/ml.

Čas rekonstitucije ni daljši od 2 minut.

Intravensko infundiranje

Za intravensko infundiranje je mogoče vsebino vial, ki vsebujejo meropenem, rekonstituirati neposredno z raztopino natrijevega klorida za infundiranje 9 mg/ml (0,9 %) ali 50 mg/ml (5 %) raztopino glukoze za infundiranje in razredčiti z istim vehiklom do končne koncentracije 1-20 mg/ml.

Po rekonstituciji

Po rekonstituciji dobimo bistro, brezbarvna do rumeno raztopino.

Vrednost pH raztopine po rekonstituciji je 7,3-8,3.

Raztopino je treba pred uporabo pretresti. Raztopino je treba pred uporabo pregledati glede morebitne prisotnosti delcev in obarvanja. Uporabiti smete le bistro, brezbarvno do rumeno raztopino brez delcev.

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

AS KALCEKS

Krustpils iela 71E, Rīga, LV-1057, Latvija

Tel.: +371 67083320

E-pošta: kalceks@kalceks.lv

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

H/23/03003/001-004

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 25. 5. 2023

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

8. 8. 2025