

1. IME ZDRAVILA

Meropenem Hospira 500 mg prašek za raztopino za injiciranje ali infundiranje
Meropenem Hospira 1000 mg prašek za raztopino za injiciranje ali infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala vsebuje količino meropenem trihidrata, ki ustreza 500 mg brezvodnega meropenema.
Po rekonstituciji z 10 ml sterilne vode za injekcije, vsebuje en ml 50 mg meropenema.

Ena viala vsebuje količino meropenem trihidrata, ki ustreza 1000 mg brezvodnega meropenema.
Po rekonstituciji z 20 ml sterilne vode za injekcije vsebuje en ml 50 mg meropenema.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

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

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

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za raztopino za injiciranje ali infundiranje
Bel do bledo rumen prašek.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Meropenem je indiciran za zdravljenje naslednjih okužb pri odraslih in otrocih, starejših od 3 mesecev (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
- okužb med in po porodu
- 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.

Meropenem se lahko uporablja pri nevtropeničnih bolnikih s povišano telesno temperaturo, pri katerih obstaja sum, da povišano telesno temperaturo povzroča bakterijska okužba.

Upoštevati je treba uradna priporočila o uporabi snovi s protibakterijskim delovanjem.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Razpredelnice v nadaljevanju podajajo splošna priporočila za odmerjanje.

Pri odmerjanju meropenema in trajanju zdravljenja je treba upoštevati vrsto okužbe, ki jo je treba zdraviti, vključno z resnostjo, ter klinični odziv bolnika.

Odmerek do 2000 mg trikrat na dan pri odraslih in mladostnikih ter do 40 mg/kg trikrat na dan pri otrocih je lahko posebej primeren zlasti pri zdravljenju nekaterih vrst okužb, npr. okužb z manj občutljivimi bakterijskimi vrstami (npr. *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* ali *Acinetobacter* spp) ali zelo hudih okužb.

Pri zdravljenju bolnikov z ledvično insuficienco je potrebna dodatna previdnost pri odmerjanju (glejte spodaj).

Odrasli in mladostniki

Okužba	Odmerek, ki ga je treba dati vsakih 8 ur
huda pljučnica, vključno z bolnišnično in ventilatorsko pljučnico	500 mg ali 1000 mg
bronhopulmonalna okužba pri cistični fibrozi	2000 mg
zapletene okužbe sečil	500 mg ali 1000 mg
zapletene intraabdominalne okužbe	500 mg ali 1000 mg
okužbe med in po porodu	500 mg ali 1000 mg
zapletene okužbe kože in mehkih tkiv	500 mg ali 1000 mg
akutni bakterijski meningitis	2000 mg
zdravljenje nevtropeničnih bolnikov s povišano telesno temperaturo	2000 mg

Meropenem se običajno daje v obliki 15- do 30-minutne intravenske infuzije (glejte poglavja 6.2, 6.3 in 6.6).

Druga možnost je, da se odmerki do 1000 mg dajo tudi v obliki intravenske bolus injekcije, ki traja približno 5 minut. Na voljo so omejeni podatki o varnosti, ki podpirajo dajanje 2000 mg odmerkov odraslim v obliki intravenske bolus injekcije.

Okvara ledvic

Odmerek je treba pri odraslih in mladostnikih prilagoditi tako kot je navedeno spodaj, ko je očistek kreatinina manjši od 51 ml/min. Na voljo so omejeni podatki, ki podpirajo uporabo teh prilagoditev na enoto odmerka 2000 mg.

Očistek kreatinina (ml/min)	Odmerek (ki temelji na "enoti" odmerka v območju 500 mg ali 1000 mg ali 2000 mg, glejte zgornjo razpredelnico)	Pogostnost
26 - 50	ena enota odmerka	vsakih 12 ur
10 - 25	polovica enote odmerka	vsakih 12 ur
< 10	polovica enote odmerka	vsakih 12 ur

Meropenem se odstranjuje s hemodializo in hemofiltracijo. Zahtevani odmerek je treba dati po zaključenem dializnem ciklu.

Priporočila za bolnike na peritonealni dializi niso določena.

Okvara jeter

Pri bolnikih z okvaro jeter prilagajanje odmerka ni potrebno (glejte 4.4).

Odmerjanje pri starejših bolnikih

Pri starejših bolnikih z normalnim delovanjem ledvic ali očistkom kreatinina večjim od 50 ml/min prilagajanje odmerka ni potrebno.

Pediatrična populacija

Otroci, mlajši od 3 mesecev

Varnost in učinkovitost uporabe meropenema pri otrocih, mlajših od 3 mesecev nista bili dokazani in optimalen režim odmerjanja še ni bil ugotovljen. Vseeno pa omejeni farmakokinetični podatki kažejo, da je odmerjanje 20 mg/kg vsakih 8 ur lahko primeren režim (glejte poglavje 5.2).

Otroci, od 3. meseca do 11. leta starosti in do 50 kg telesne mase

Priporočeni režimi odmerjanja so prikazani v spodnji razpredelnici:

Okužba	Odmerek, ki ga je treba dati vsakih 8 ur
huda pljučnica, vključno z bolnišnično in ventilatorsko pljučnico	10 ali 20 mg/kg
bronhopulmonalna okužba 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 nevtropeničnih bolnikov s povišano telesno temperaturo	20 mg/kg

Otroci s telesno maso večjo od 50 kg

Uporabiti je treba odmerek za odrasle.

Ni izkušenj o uporabi zdravila pri otrocih z okvaro ledvic.

Meropenem se običajno daje v obliki 15- do 30-minutne intravenske infuzije (glejte poglavja 6.2, 6.3 in 6.6). Druga možnost je, da se odmerki do 20 mg/kg dajo v obliki intravenske bolus injekcije, ki traja približno 5 minut. Na voljo so omejeni podatki o varnosti, ki podpirajo dajanje odmerkov 40 mg/kg otrokom v obliki intravenske bolus injekcije.

Za navodila glede rekonstitucije in redčenja zdravila pred uporabo glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

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

Preobčutljivost za katero koli drugo karbapenemsko protibakterijsko zdravilo.

Huda preobčutljivost (npr. anafilaktična reakcija, huda kožna reakcija) za katero koli drugo betalaktamsko protibakterijsko zdravilo (npr. na peniciline ali cefalosporine).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Pri izbiri meropenema za zdravljenje posameznika je treba upoštevati primernost uporabe karbapenemskega protibakterijskega zdravila, ki temelji na dejavnikih kot so resnost okužbe, prevalenca odpornosti proti drugim primernim protibakterijskim zdravilom in tveganje za izbiro zdravila proti bakterijam, ki so odporne na karbapeneme.

Odpornost bakterij vrste *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* in *Acinetobacter spp.* na antibiotike iz skupine penemov se znotraj Evropske Unije razlikuje. Predpisovalci morajo upoštevati lokalno prevalenco odpornosti bakterij na antibiotike iz skupine penemov.

Kot pri vseh betalaktamskih antibiotikih, so poročali o hudih in včasih smrtnih preobčutljivostnih reakcijah (glejte poglavji 4.3 in 4.8).

Bolniki, ki imajo v anamnezi preobčutljivost za karbapeneme, peniciline ali druge betalaktamske antibiotike, so lahko preobčutljivi tudi za meropenem. Pred začetkom zdravljenja z meropenemom je treba narediti skrbno poizvedbo glede preobčutljivostnih reakcij na betalaktamske antibiotike.

Če se pojavi huda alergijska reakcija, je treba prenehati z dajanjem zdravila in uvesti ustrezne ukrepe.

Pri skoraj vseh protibakterijskih zdravilih, vključno z meropenemom, so poročali o pojavu z antibiotikom povezanega kolitisa in psevdomembranskega kolitisa, ki lahko variira od blagega do življenjsko ogrožajočega. Zaradi tega je treba to diagnozo upoštevati pri bolnikih, ki dobijo drisko med ali po prejetju meropenema (glejte poglavje 4.8). V tem primeru je treba razmisliti o prenehanju zdravljenja in o uvedbi specifičnega zdravljenja za okužbo s *Clostridium difficile*.

Ne sme se dajati zdravil, ki zavirajo peristaltiko.

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

Zaradi tveganja za pojav hepatotoksičnosti (disfunkcija jeter solestazo ali citolizo) je treba med zdravljenjem z meropenemom skrbno spremljati delovanje jeter (glejte poglavje 4.8).

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

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

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

Zdravilo Meropenem Hospira vsebuje natrij.

Meropenem Hospira 500 mg prašek za raztopino za injiciranje ali infundiranje vsebuje približno 2,0 mEq (mmol) natrija na vialo. To je treba upoštevati pri bolnikih, ki so na dieti z nadzorovanim vnosom natrija.

Meropenem Hospira 1000 mg prašek za raztopino za injiciranje ali infundiranje vsebuje približno 4,0 mEq (mmol) natrija na vialo. To je treba upoštevati pri bolnikih, ki so na dieti z nadzorovanim vnosom natrija.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Posebnih študij medsebojnega delovanja z drugimi zdravili niso izvedli, razen tistih s probenecidom. Probenecid tekmuje z meropenemom za aktivno tubulno sekrecijo in tako zavira izločanje meropenema preko ledvic, kar ima za posledico daljši razpolovni čas izločanja in večjo koncentracijo meropenema v plazmi. Pri sočasni uporabi probenecida in meropenema je potrebna previdnost.

Možnost učinka meropenema na vezavo drugih učinkovin na beljakovine ni bila preučena. Vseeno pa na osnovi tega mehanizma ni pričakovati interakcij z drugimi učinkovinami, ker je vezava na beljakovine tako majhna.

Pri sočasni uporabi s karbapenemskimi zdravili so poročali o 60-100 % zmanjšanju koncentracije valprojske kisline v krvi v približno dveh dneh. Zaradi hitrosti in obsega tega zmanjšanja se sočasnega dajanja valprojske kisline/natrijevega valproata/valpromida s karbapenemskimi zdravili ne da nadzirati in se mu je treba izogniti (glejte poglavje 4.4).

Peroralni antikoagulant

Sočasna uporaba antibiotikov z varfarinom lahko poveča njegov antikoagulantne učinke. V številnih primerih so poročali o povečanju antikoagulantnih učinkov peroralnih antikoagulantov, vključno z varfarinom, pri bolnikih, ki so sočasno prejemali protibakterijska zdravila. Tveganje se lahko razlikuje glede na osnovno okužbo, starost in splošno stanje bolnika, zato je prispevek antibiotika k povečanju INR (internacionalnega normaliziranega razmerja) težko oceniti. Priporočljivo je redno spremljanje INR med in kmalu po sočasnem dajanju antibiotikov s peroralnim antikoagulantom.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi meropenema pri nosečih ženskah ni ali pa so ti omejeni. Študije pri živalih ne kažejo direktnih ali indirektnih škodljivih učinkov glede reproduktivne toksičnosti (glejte poglavje 5.3). Kot previdnostni ukrep se je priporočljivo izogniti uporabi meropenema med nosečnostjo.

Dojenje

Ni znano ali se meropenem izloča v materino mleko. Meropenem je v mleku pri živalih možno določiti v zelo majhnih koncentracijah. Odločiti se je treba ali prenehati z dojenjem ali se vzdržati zdravljenja z meropenemom in pri tem upoštevati korist zdravljenja za žensko.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso izvedli.

4.8 Neželeni učinki

Pri oceni 4.872 bolnikov, ki so bili izpostavljeni 5.026 zdravljenjem z meropenemom, so bili najpogostejše poročani z meropenemom povezani neželeni učinki driska (2,3 %), izpuščaj (1,4 %), navzea/bruhanje (1,4 %) in vnetje na mestu injiciranja (1,1 %). Najpogostejše poročani z meropenemom povezani neželeni dogodki, ki so ugotovljeni pri laboratorijskih preiskavah, so bili trombocitoza (1,6 %) in povečana koncentracija jetrnih encimov (1,5-4,3 %).

Neželeni učinki navedeni pod pogostnostjo »neznani« niso bili opaženi pri 2.367 bolnikih, ki so bili vključeni v klinične študije pred pridobitvijo dovoljenja za promet z meropenemom za intravensko in intramuskularno uporabo, ampak so o njih poročali po prihodu zdravila na tržišče.

Tabelarni seznam neželenih učinkov

V spodnji razpredelnici so neželeni učinki razdeljeni po organskih sistemih 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 neznani (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Organski sistem	Pogostnost	Dogodek
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, anafilaksa (glejte poglavji 4.3 in 4.4)
Bolezni živčevja	pogosti	glavobol
	občasni	parestezija
	redki	konvulzije (glejte poglavje 4.4)
Bolezni prebavil	pogosti	driska, bruhanje, navzea, bolečina v trebuhu
	občasni	z antibiotikom povezan kolitis (glejte poglavje 4.4)
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	pogosti	povečane vrednosti transaminaz, povečane vrednosti alkalne fosfataze v krvi, povečane vrednosti laktatne dehidrogenaze v krvi
	občasni	povečana vrednost bilirubina v krvi
Bolezni kože in podkožja	pogosti	izpuščaj, srbenje
	občasni	koprivnica, toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom, multiformni eritem
	redki	z zdravilom povzročen kožni izpuščaj z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS - drug rash with eosinophilia and systemic symptoms)
Bolezni sečil	občasni	povečana količina kreatinina v krvi, povečana količina sečnine v krvi
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pogosti	vnetje, bolečina
	občasni	tromboflebitis, bolečina na mestu injiciranja

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na Univerzitetni klinični center Ljubljana, Interna klinika

Center za zastrupitve
Zaloška cesta 2
SI-1000 Ljubljana

Faks: + 386 (0)1 434 76 46
e-pošta: farmakovigilanca@kclj.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Relativno preveliko odmerjanje je možno pri bolnikih z okvaro ledvic, če odmerek ni prilagojen, kot je navedeno v poglavju 4.2. Omejeni podatki po prihodu zdravila na tržišče kažejo, da v kolikor se po prevelikem odmerjanju pojavijo neželeni učinki, so ti skladni s profilom neželenih učinkov, ki je opisan v poglavju 4.8. Običajno so blagi in izginejo po prenehanju uporabe ali zmanjšanju odmerka. Razmisliti je treba o simptomatskem zdravljenju.

Pri posameznikih z normalnim delovanjem ledvic bo prišlo do hitrega izločanja preko ledvic. Hemodializa bo odstranila 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 deluje baktericidno z zaviranjem sinteze celične stene grampozitivnih in gramnegativnih bakterij z vezavo na beljakovine, ki se vežejo na penicilin (*»penicillin-binding proteins«* - PBPs).

Farmakokinetično/farmakodinamsko (FK/FD) razmerje

Podobno kot pri ostalih betalaktamskih protibakterijskih zdravilih se je izkazalo, da čas, ko koncentracija meropenema preseže MIK ($T > \text{MIK}$), najboljše korelira z učinkovitostjo. V predkliničnih modelih je bila dokazana aktivnost meropenema, ko so plazemske koncentracije presegle MIK povzročitelja okužbe, za približno 40 % odmernega intervala. Ta cilj klinično ni bil ugotovljen.

Mehanizem odpornosti

Odpornost bakterij na meropenem je lahko posledica: (1) zmanjšanje propustnosti zunanje membrane gramnegativnih bakterij (zaradi manjše sinteze porinov), (2) zmanjšana afinitete tarčnih PBPs, (3) povečana ekspresija komponent membranskih izlivnih črpalk in (4) sinteza betalaktamaz, ki lahko hidrolizirajo karbapeneme.

V Evropski uniji so poročali o lokaliziranih skupkih okužb z bakterijami, odpornimi na karbapeneme.

Med meropenemom in učinkovinami iz skupin kinolonov, aminoglikozidov, makrolidov in tetraciklinov ni navzkrižne rezistence, ki bi bila vezana na podlagi cilja. Vseeno pa lahko bakterije izkazujejo odpornost proti več kot eni protibakterijski zdravilni učinkovini, ko mehanizem vključuje nepropustnost in/ali iztočno črpalko/črpalke.

Mejne vrednosti

Klinične mejne vrednosti testiranja MIK po EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) so navedene spodaj.

EUCAST klinične referenčne vrednosti MIK za meropenem (11.2.2013, v 3.1)

Organizem	Občutljiv (S) (mg/l)	Odporen (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 <i>Viridans</i> ²	≤ 2	> 2
<i>Enterococcus</i>	--	--
<i>Staphylococcus</i> ²	opomba 3	opomba 3
<i>Haemophilus influenzae</i> ^{1,2} in <i>Moraxella catarrhalis</i> ²	≤ 2	> 2
<i>Neisseria meningitidis</i> ^{2,4}	$\leq 0,25$	$> 0,25$
grampozitivni anaerobi razen <i>Clostridium difficile</i>	≤ 2	> 8
gramnegativni anaerobi	≤ 2	> 8
<i>Listeria monocytogenes</i>	$\leq 0,25$	$> 0,25$
mejne vrednosti nepovezane z vrsto ⁵	≤ 2	> 8

¹ Mejni vrednosti meropenema 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 o njih še niso poročali. V primeru določitve kakršnegakoli takega izolata je treba določitev in protimikrobni test občutljivosti ponoviti in, če so rezultati potrjeni, izolat poslati v referenčni laboratorij. Dokler obstajajo dokazi o kliničnem odzivu za določen izolat z MIK vrednostmi nad trenutnimi mejnimi vrednostmi odpornosti, je treba o teh organizmih poročati, da so odporni.

³ Občutljivost stafilokokov za karbapeneme je izpeljana iz občutljivosti za cefoksitin.

⁴ Mejne vrednosti se nanašajo samo na meningitis.

⁵ Mejne vrednosti ne glede na vrsto so bile večinoma določene na podlagi FK/FD podatkov in so neodvisne od porazdelitve MIK pri posameznih vrstah. Namenjene so 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 vrsta ni primerna za zdravljenje s tem zdravilom.

- Isole se lahko poroča kot R brez predhodnega testiranja.

Prevalenca pridobljene odpornosti se lahko za izbrane vrste geografsko in časovno spreminja, zato so pri zdravljenju hudih okužb zaželeni lokalno pridobljeni podatki o odpornosti. Po potrebi se posvetujte s strokovnjakom, če je lokalna prevalenca odpornosti taka, da je korist uporabe zdravila pri vsaj nekaj vrstah okužb vprašljiva.

Spodnji seznam patogenov izhaja iz kliničnih izkušenj in smernic zdravljenja.

Pogosto občutljive vrste

Grampozitivni aerobi

Enterococcus faecalis^s

Staphylococcus aureus (za meticilin občutljivi)^f

Staphylococcus species (za meticilin občutljivi) 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 pridobljena odpornost lahko težava

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 burnetti
Mycoplasma pneumoniae

^{\$} Vrste, ki izkazujejo naravno intermediarno občutljivost.

[£] Vsi za meticilin odporni stafilokoki so odporni za meropenem.

[†] Delež odpornosti $\geq 50\%$ v eni ali več državah članicah 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 osebah je povprečen razpolovni čas v plazmi približno 1 ura; povprečen volumen porazdelitve približno 0,25 l/kg (11-27 l) in povprečen očistek 287 ml/min pri uporabi 250 mg, ki se zmanjša na 205 ml/min pri uporabi 2 g odmerka. Odmerki 500, 1000 in 2000 mg, ki se jih infundira več kot 30 minut dajejo povprečne vrednosti C_{max} približno 23, 49 in 115 µg/ml, kar je ustrezalo vrednostim AUC 39,3, 62,3 in 153 µg.h/ml. Po več kot 5-minutni infuziji 500 in 1000 mg odmerka so vrednosti C_{max} 52 in 112 µg/ml. Po večkratnem odmerjanju osebam z normalnim delovanjem ledvic vsakih 8 ur ne pride do kopičenja meropenema.

V študiji, kjer so 12 bolnikom po kirurškem posegu dali 1000 mg meropenema vsakih 8 ur za zdravljenje intraabdominalnih okužb, sta bila C_{max} in razpolovni čas primerljiva s tistim pri zdravih osebah, medtem ko je bil volumen porazdelitve večji – 27 l.

Porazdelitev

Povprečna vezava meropenema na beljakovine v plazmi je bila približno 2 % in je bila neodvisna od koncentracije. Po hitrem dajanju (v 5 minutah ali manj) je farmakokinetika biekspencialna, vendar je to po 30-minutni infuziji precej manj očitno. Izkazalo se je, da meropenem dobro prehaja v številne telesne tekočine in tkiva, vključno s pljuči, bronhialnimi izločki, žolčem, cerebrospinalno tekočino, ginekološkimi tkivi, kožo, fascijami, mišicami in peritonealnimi eksudati.

Presnova

Meropenem se presnovi s hidrolizo betalaktamskega obroča, pri čemer nastane mikrobiološko neaktiven presnovek. *In vitro* kaže meropenem zmanjšano občutljivost za hidrolizo s človeško dehidropeptidazo-I (DHP-I) v primerjavi z imipenemom in zato ni potrebe po sočasnem dajanju zaviralca DHP-I.

Izločanje

Meropenem se primarno izloča nespremenjen skozi ledvice; približno 70 % (50-75 %) odmerka se izloči nespremenjenega v 12 urah. Nadaljnjih 28 % se izloči kot mikrobiološko neaktiven presnovek. Izločanje z blatom predstavlja le približno 2 % odmerka. Izmerjen ledvični očistek in učinek probenecida kažeta, da je meropenem podvržen filtraciji in tubulni sekreciji.

Ledvična insuficienca

Okvara ledvic se kaže v večjem plazemskem AUC in daljšem razpolovnem času meropenema. Pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic (očistek kreatinina 33-74 ml/min) je bil AUC 2,4-krat večji, pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina 4-23 ml/min) 5-krat večji in pri hemodializnih bolnikih (očistek kreatinina <2 ml/min) 10-krat večji kot pri zdravih bolnikih (očistek kreatinina >80 ml/min). Tudi AUC mikrobiološko neaktivnega presnovka z odprtim obročem je bil znatno večji pri bolnikih z okvaro ledvic. Prilaganje odmerka je priporočljivo pri bolnikih z zmerno in hudo okvaro ledvic (glejte poglavje 4.2).

Meropenem se izloča s hemodializo, z očistkom, ki je med hemodializo približno 4-krat večji kot pri anuričnih bolnikih.

Jetrna insuficienca

Študija pri bolnikih z alkoholno cirozo ni pokazala vpliva na farmakokinetiko meropenema po večkratnem odmerjanju.

Odrasli bolniki

Farmakokinetične študije pri bolnikih, niso pokazale značilnih razlik v farmakokinetiki v primerjavi z zdravimi osebami s primerljivim delovanjem ledvic. Populacijski model iz podatkov, pridobljenih pri 79 bolnikih z intraabdominalno okužbo ali pljučnico, je pokazal odvisnost centralnega volumna porazdelitve od telesne mase ter očistka od očistka kreatinina in starosti.

Pediatrična populacija

Farmakokinetika pri dojenčkih in otrocih z okužbo, pri odmerkih 10, 20 in 40 mg/kg, kaže vrednosti C_{max}, ki so približno enake kot pri odraslih po 500, 1000 in 2000 mg odmerkih. Primerjava je pokazala skladno farmakokinetiko med odmerki in razpolovnimi časi, podobno kot je bila opažena pri vseh odraslih skupaj, vendar pri mlajših osebah (<6 mesecev t_{1/2} 1,6 ur). Srednje 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 kot meropenem izloči z urinom v 12 urah in nadaljnjih 12 % kot presnovek. Koncentracije meropenema v cerebrospinalni tekočini pri otrocih z meningitisom so približno 20 % trenutne koncentracije v plazmi, čeprav obstajajo znatne razlike med posamezniki.

Farmakokinetika meropenema pri novorojenčkih, ki so potrebovali zdravljenje proti okužbam, je pokazala večji očistek pri starejših novorojenčkih ali tistih z daljšo gestacijsko starostjo s skupnim povprečnim razpolovnim časom 2,9 ure. Simulacija po metodi Monte Carlo na podlagi modela regulacijske farmakokinetike je pokazala, da režim odmerjanja 20 mg/kg vsakih 8 ur doseže 60 % T>MIK za *P. aeruginosa* pri 95 % nedonošenih in 91 % donošenih novorojenčkih.

Starejši

Farmakokinetične študije pri zdravih starejših osebah (65-80 let) so pokazale zmanjšanje plazemskega očistka, ki korelira z zmanjšanjem očistka kreatinina zaradi starosti in manjše zmanjšanje neledvičnega očistka. Prilagajanje odmerka pri starejših bolnikih ni potrebno, razen v primerih zmerne do hude okvare ledvic (glejte poglavje 4.2).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Študije pri živalih kažejo, da je ledvično prenašanje meropenema dobro. Pri miših in psih so bili opaženi dokazi histoloških poškodb ledvičnih tubulov pri odmerkih 2000 mg/kg in več po posameznem dajanju ter pri opicah v 7-dnevni študiji pri odmerkih 500 mg/kg.

Osrednji živčni sistem meropenem v splošnem dobro prenaša. Učinki so bili opaženi v študijah akutne toksičnosti pri glodavcih v odmerkih, ki so presegali 1000 mg/kg.

LD₅₀ meropenema po intravenskem dajanju pri glodavcih je večja kot 2000 mg/kg.

Pri študijah večkratnih odmerkov, ki so trajale do 6 mesecev, so opazili le manjše učinke, vključno z zmanjšanjem parametrov rdečih krvnih celic pri psih.

Pri običajnem setu testov ni bilo dokazov o mutagenem potencialu in reproduktivni toksičnosti, vključno s teratogenim potencialom v študijah pri podganah, pri odmerkih do 750 mg/kg, in pri opicah do odmerkov 360 mg/kg.

V preliminarne študijah pri opicah so opazili povečano število splavov pri odmerkih 500 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

Neodprtega zdravila:

2 leti

Po rekonstituciji:

Rekonstituirano raztopino za intravensko injiciranje ali infundiranje je treba uporabiti takoj. Čas med začetkom rekonstitucije in koncem intravenskega injiciranja ali infundiranja ne sme biti daljši od ene ure.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Rekonstituirane raztopine ne zamrzujte.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Meropenem 500 mg/74,4 mg praška v 20 ml stekleni viali (steklo tipa I) z zamaškom (iz sive bromobutilne gume) in snemno aluminijasto zaporko.

Meropenem 1000 mg

1348,8 mg praška v 30 ml stekleni viali (steklo tipa I) z zamaškom (iz sive bromobutilne gume) in snemno aluminijasto zaporko.

Zdravilo je na voljo v pakiranjih po 1 ali 10 vial.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Injiciranje

Meropenem, namenjen za bolusno intravensko injiciranje je treba pripraviti s sterilno vodo za injekcije (5 ml na 250 mg meropenema). Raztopine, ki so pripravljene za uporabo so bistre in brezbarvne ali blede rumene.

Pred uporabo je treba zdravilo pregledati na prisotnost trdnih delcev, poškodbo vsebnika ali spremembo barve (raztopina mora biti brezbarvna ali blede rumena). Če opazite tovrstne pomanjkljivosti, zdravilo zavrzite.

Infundiranje

Za intravensko infundiranje je možno vsebino vial z meropenemom direktno rekonstituirati z 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida ali s 50 mg/ml (5 %) raztopino glukoze za infundiranje.

Vsaka viala je namenjena samo za enkratno uporabo.

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

Raztopino pred uporabo pretresite.

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Hospira UK Limited
Horizon
Honey Lane
Hurley
Maidenhead
SL6 6RJ
Velika Britanija

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

H/11/00999/001 – 004

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve odobritve: 11.5.2011
Datum zadnjega podaljšanja: 13.10.2016

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

26.5.2016