

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Meropenem AptaPharma 500 mg prašak za otopinu za injekciju/infuziju
Meropenem AptaPharma 1000 mg prašak za otopinu za injekciju/infuziju
Meropenem AptaPharma 2000 mg prašak za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Meropenem AptaPharma 500 mg:

Jedna bočica sadrži meropenem trihidrat što odgovara 500 mg meropenema.

Meropenem AptaPharma 1000 mg:

Jedna bočica sadrži meropenem trihidrat što odgovara 1000 mg meropenema.

Meropenem AptaPharma 2000 mg:

Jedna bočica sadrži meropenem trihidrat što odgovara 2000 mg meropenema.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Jedna bočica lijeka Meropenem AptaPharma 500 mg sadržava 104 mg natrijevog karbonata što odgovara 45 mg (1,96 mmol) natrija.

Jedna bočica lijeka Meropenem AptaPharma 1000 mg sadržava 208 mg natrijevog karbonata što odgovara 90 mg (3,92 mmol) natrija.

Jedna bočica lijeka Meropenem AptaPharma 2000 mg sadržava 416 mg natrijevog karbonata, što odgovara 180 mg (7,85 mmol) natrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za otopinu za injekciju/infuziju.

Bijeli do svijetložuti kristalinični prašak.

Otopina ima pH u rasponu 7,3 – 8,3.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Meropenem AptaPharma je indiciran za liječenje sljedećih infekcija u odraslih i djece u dobi od 3 mjeseca i starijih (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1):

- teške pneumonije, uključujući bolničke i pneumonije uzrokovane mehaničkom ventilacijom
- bronhopneumonolne infekcije kod cistične fibroze
- komplicirane infekcije urinarnog sustava
- komplicirane intraabdominalne infekcije
- intraportalne i postpartalne infekcije
- komplicirane infekcije kože i mekih tkiva

- akutni bakterijski meningitis.

Meropenem AptaPharma se može koristiti u liječenju bolesnika s febrilnom neutropenijom za koju se sumnja da je uzrokovana bakterijskom infekcijom.

Liječenje bolesnika s bakterijemijom koja je povezana ili se sumnja da bi mogla biti povezana s bilo kojom infekcijom navedenom gore.

Potrebno je pridržavati se službenih smjernica o odgovarajućoj primjeni antibakterijskih lijekova.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

U donjoj tablici navedene su opće preporuke za doziranje.

Doziranje meropenema i trajanje liječenja ovisi o vrsti i težini infekcije te kliničkom odgovoru bolesnika.

Doza do 2000 mg tri puta dnevno u odraslih i adolescenata te doza do 40 mg/kg tri puta dnevno u djece može biti potrebna pri liječenju nekih vrsta infekcija, kao što su infekcije koje su uzrokovane s manje osjetljivim mikroorganizmima (primjerice *Enterobacterales*, *Pseudomonas aeruginosa* ili *Acinetobacter* spp.) ili kod vrlo teških infekcija.

Dodatno razmatranje doze je potrebno pri liječenju bolesnika s bubrežnom insuficijencijom (vidjeti niže).

Odrasli i adolescenti

Infekcija	Doza primijenjena svakih 8 sati
Teške pneumonije, uključujući bolničke i pneumonije uzrokovane mehaničkom ventilacijom	500 mg ili 1000 mg
Bronhopneumonolne infekcije kod cistične fibroze	2000 mg
Komplicirane infekcije urinarnog sustava	500 mg ili 1000 mg
Komplicirane intraabdominalne infekcije	500 mg ili 1000 mg
Intrapartalne i postpartalne infekcije	500 mg ili 1000 mg
Komplicirane infekcije kože i mekih tkiva	500 mg ili 1000 mg
Akutni bakterijski meningitis	2000 mg
Primjena u bolesnika s febrilnom neutropenijom	1000 mg

Meropenem se obično daje kao intravenska infuzija u trajanju od približno 15 do 30 minuta (vidjeti dijelove 6.2, 6.3 i 6.6).

Doze do 1000 mg mogu se primijeniti u obliku intravenske bolus injekcije u trajanju od približno 5 minuta. Ograničeni su podaci o sigurnosti primjene koji bi podržali primjenu doze od 2000 mg u

obliku intravenske bolus injekcije kod odraslih bolesnika.

Oštećenje funkcije bubrega

Kod odraslih bolesnika i adolescenata s klirensom kreatinina manjim od 51 ml/min treba prilagoditi dozu kako je niže navedeno. Ograničeni su podaci koji bi podržali primjenu navedenih prilagodbi doze za pojedinačnu dozu od 2000 mg.

Klirens kreatinina (ml/min)	Doza (na osnovi pojedinačnih doza od 500 mg ili 1000 mg ili 2000 mg, vidjeti prethodnu tablicu)	Učestalost
26 - 50	jedna pojedinačna doza	svakih 12 sati
10 - 25	polovica jedne pojedinačne doze	svakih 12 sati
<10	polovica jedne pojedinačne doze	svaka 24 sata

Meropenem se uklanja hemodijalizom i hemofiltracijom. Potrebnu dozu lijeka treba dati nakon završetka hemodijalize.

Nema potvrđenih preporuka za doziranje kod bolesnika na peritonealnoj dijalizi.

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.4).

Doziranje kod starijih bolesnika

U starijih bolesnika s normalnom funkcijom bubrega ili klirensom kreatinina iznad 50 ml/min nije potrebna prilagodba doze.

Pedijatrijska populacija

Djeca mlađa od 3 mjeseca

Sigurnost primjene i djelotvornost, te optimalni režim doziranja meropenema u djece mlađe od 3 mjeseca nisu utvrđeni. Ipak, ograničeni broj farmakokinetičkih podataka ukazuje da bi doza od 20 mg/kg primijenjena svakih 8 sati mogla biti prikladna za ovu dobnu skupinu (vidjeti dio 5.2).

Djeca u dobi od 3 mjeseca do 11 godina i do 50 kg tjelesne težine

Preporučeni režimi doziranja su navedeni u sljedećoj tablici:

Infekcija	Doza koju treba primijeniti svakih 8 sati
Teške pneumonije, uključujući bolničke i pneumonije uzrokovane mehaničkom ventilacijom	10 ili 20 mg/kg
Bronhopneumonalne infekcije kod cistične fibroze	40 mg/kg
Komplicirane infekcije urinarnog sustava	10 ili 20 mg/kg
Komplicirane intraabdominalne infekcije	10 ili 20 mg/kg
Komplicirane infekcije kože i mekih tkiva	10 ili 20 mg/kg
Akutni bakterijski meningitis	40 mg/kg
Primjena u bolesnika s febrilnom neutropenijom	20 mg/kg

Djeca iznad 50 kg tjelesne težine

Primjenjuju se doze za odrasle.

Nema iskustava u liječenju djece s oštećenjem bubrega.

Način primjene

Meropenem se obično daje kao intravenska infuzija u trajanju od približno 15 do 30 minuta (vidjeti dijelove 6.2, 6.3 i 6.6). Doze do 20 mg/kg se mogu primijeniti u obliku intravenske bolus injekcije u trajanju od približno 5 minuta. Ograničeni su podaci o sigurnosti primjene doza od 40 mg/kg koji bi podržali primjenu u obliku intravenske bolus injekcije kod djece.

Boja otopine lijeka nakon rekonstitucije ima raspon od bezbojne do žute.
Za upute o rekonstituciji/razrjeđivanju lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Preosjetljivost na bilo koji karbapenemski antibiotik.

Teška preosjetljivost (npr. anafilaktička reakcija, teška kožna reakcija) na bilo koji tip betalaktamskih antibiotika (npr. penicilini ili cefalosporini).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Kod izbora meropenema, u liječenju pojedinog bolesnika treba procijeniti prikladnost primjene karbapenemskog antibiotika ovisno o težini infekcije, prevalenciji otpornosti na druge odgovarajuće antibiotike i riziku od karbapenem-rezistentnih bakterija.

Otpornost kod *Enterobacterales*, *Pseudomonas aeruginosa* i *Acinetobacter spp*

Otpornost kod *Enterobacterales*, *Pseudomonas aeruginosa* i *Acinetobacter spp* varira unutar Europske unije. Prije propisivanja lijeka preporuča se provjeriti lokalna prevalencija otpornosti.

Reakcije preosjetljivosti

Kao i kod svih beta-laktamskih antibiotika zabilježene su ozbiljne, i u nekim slučajevima fatalne, reakcije preosjetljivosti (vidjeti dijelove 4.3 i 4.8).

Bolesnici koji imaju povijest reakcija preosjetljivosti na karbapeneme, peniciline ili druge beta-laktamske antibiotike mogu također biti preosjetljivi na meropenem. Prije početka liječenja lijekom potrebno je pažljivo ispitati postojanje prethodnih reakcija preosjetljivosti na beta-laktamske antibiotike.

Ukoliko se razvije teška alergijska reakcija, liječenje treba prekinuti te poduzeti odgovarajuće mjere. Ozbiljne kožne reakcije (engl. *severe cutaneous reactions*, SCAR) kao što su Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), toksična epidermalna nekroliza (TEN), reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS), multiformni eritem (engl. *erythema multiforme*, EM) i akutna generalizirana egzantemska pustuloza (AGEP) prijavljene su u bolesnika koji su primali meropenem (vidjeti dio 4.8). Ukoliko se pojavi bilo koji od simptoma koji ukazuju na jednu od ovih reakcija, liječenje meropenenom treba odmah prekinuti i razmotriti liječenje drugim lijekom.

S drugim beta-laktamskim antibioticima zabilježene su reakcije preosjetljivosti koje su progredirale do Kounisovog sindroma (akutni alergijski koronarni arteriospazam koji može dovesti do infarkta miokarda, vidjeti dio 4.8).

Kolitis uzrokovan primjenom antibiotika

Kolitis uzrokovan primjenom antibiotika i pseudomembranozni kolitis su zabilježeni kod primjene gotovo svih antibiotika, uključujući i meropenem, a po težini mogu varirati od blagih do po život

opasnih.

Stoga je važno uzeti u obzir navedene dijagnoze kod bolesnika koji dobiju proljev tijekom ili nakon liječenja meropenemom (vidjeti dio 4.8). U tom slučaju potrebno je razmotriti prekid liječenja meropenemom te primijeniti odgovarajuće liječenje za *Clostridium difficile*. Ne smiju se primjenjivati lijekovi koji inhibiraju peristaltiku.

Napadaji

Ponekad su tijekom liječenja karbapenemima, uključujući meropenem zabilježeni slučajevi napadaja (vidjeti dio 4.8).

Oštećenje jetre uzrokovano lijekom (engl. *drug-induced liver injury, DILI*)

Tijekom liječenja meropenemom, treba pažljivo nadzirati funkciju jetre zbog rizika od DILI-ja (vidjeti dio 4.8). Ako se pojavi teški DILI, potrebno je razmotriti prekid liječenja prema kliničkoj procjeni. Meropenem treba ponovno uvesti samo ako se procijeni da je njegova primjena neophodna za liječenje.

Primjena kod bolesnika s bolešću jetre: kod bolesnika s poremećajima jetre, tijekom liječenja s meropenemom potrebno je nadzirati funkciju jetre. Nije potrebno prilagođavati dozu (vidjeti dio 4.2).

Direktni antiglobulinski test (Coombsov test) serokonverzije

Tijekom liječenja meropenemom može doći do pojave pozitivnih rezultata direktnog ili indirektnog Coombs-ovog testa.

Istodobna primjena s valproatnom kiselinom/natrijevim valproatom/valpromidom

Ne preporučuje se istodobna primjena meropenema s valproatnom kiselinom/natrijevim valproatom/valpromidom (vidjeti dio 4.5).

Meropenem AptaPharma sadrži natrij

Meropenem AptaPharma 500 mg: Ovaj lijek sadrži 45 mg natrija po bočici što odgovara 2,3 % maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

Meropenem AptaPharma 1000 mg: Ovaj lijek sadrži 90 mg natrija po bočici što odgovara 4,5 % maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

Meropenem AptaPharma 2000 mg: Ovaj lijek sadrži 180 mg natrija po bočici, što odgovara 9 % maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

Maksimalna dnevna doza ovog lijeka odgovara 27 % maksimalnog dnevnog unosa natrija koji preporučuje SZO.

Smatra se da Meropenem AptaPharma 2000 mg ima visoki sadržaj natrija. O tome treba voditi računa osobito kod bolesnika na prehrani s niskim udjelom soli.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena posebna ispitivanja interakcija s drugim lijekovima, osim s probenecidom.

Probenecid se natječe s meropenemom za aktivnu tubularnu sekreciju i tako inhibira njegovo izlučivanje kroz bubrege, što rezultira povećanjem poluvremena eliminacije i koncentracije meropenema u plazmi. Potreban je oprez kod istodobne primjene probenecida i meropenema.

Mogući učinci meropenema na vezanje drugih lijekova za bjelancevine u plazmi ili na metabolizam drugih lijekova nisu ispitivani. Međutim, postotak vezanja meropenema za bjelancevine u plazmi je vrlo nizak, pa se stoga ne očekuju interakcije s drugim tvarima na temelju ovog mehanizma.

Zabilježeno je smanjenje razine valproatne kiseline u krvi kada se primjenjivala istodobno s karbapenemima rezultirajući smanjenjem razine valproatne kiseline od 60 – 100 % tijekom dva

dana. Zbog brzog nastupa i opsega smanjenja razine, ne preporuča se istodobna primjena valproatne kiseline/natrijevog valproata/valpromida s karbapenemima te bi takvu kombinaciju trebalo izbjegavati (vidjeti dio 4.4).

Oralni antikoagulansi

Istodobna primjena antibiotika i varfarina može pojačati njegove antikoagulantne učinke. Zabilježeno je više slučajeva jačeg antikoagulantnog učinka kod bolesnika koji su koristili oralne antikoagulanse, uključujući varfarin, istodobno s antibioticima. Rizik može varirati ovisno o podležućoj infekciji, dobi i općem stanju bolesnika, stoga je teško procijeniti utjecaj antibiotika na povećanje INR (engl. *International Normalised Ratio*). Preporuča se češće praćenje INR tijekom i neposredno nakon istodobne primjene antibiotika i oralnih antikoagulansa.

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni meropenema u trudnica ograničeni.

Ispitivanja na životinjama nisu ukazala na izravne ili neizravne štetne učinke u smislu reproduktivne toksičnosti (vidjeti dio 5.3).

Kao mjera opreza, preporučuje se izbjegavati primjenu meropenema tijekom trudnoće.

Dojenje

Zabilježeno je da se male količine meropenema izlučuju u majčino mlijeko. Meropenem ne bi trebalo primjenjivati tijekom dojenja, osim ako potencijalna korist za majku opravdava potencijalni rizik za dijete.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedena ispitivanja utjecaja na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, prilikom upravljanja vozilima i rada sa strojevima treba uzeti u obzir da su glavobolja, parestezije i konvulzije prijavljene tijekom liječenja meropenemom.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Pregledom 4872 bolesnika s 5026 ekspozicija terapiji meropenemom, pokazalo se da su najčešće zabilježene nuspojave povezane s meropenemom bile proljev (2,3 %), osip (1,4 %), mučnina/povraćanje (1,4 %) i upale na mjestu primjene (1,1 %). Najčešće prijavljene nuspojave povezane s meropenemom koje se odnose na laboratorijske pretrage bile su trombocitoza (1,6 %) i povećane vrijednosti jetrenih enzima (1,5 - 4,3 %).

Tablični prikaz nuspojava

U tablici ispod, nuspojave su navedene prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1\,000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\,000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\,000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Unutar iste kategorije učestalosti nuspojave su navedene u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 1

Klasifikacija organskog sustava	Učestalost	Nuspojava
Infekcije i infestacije	Manje često	oralna i vaginalna kandidijaza
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Često	trombocitemija
	Manje često	eozinofilija, trombocitopenija

		leukopenija, neutropenija agranulocitoza, hemolitička anemija
Poremećaji imunološkog sustava	Manje često	angioedem, anafilaksija (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4)
Poremećaji metabolizma i prehrane	Manje često	hipokalijemija
Psihijatrijski poremećaji	Rijetko	delirij
Poremećaji živčanog sustava	Često	glavobolja
	Manje često	parestezije
	Rijetko	konvulzije (vidjeti dio 4.4)
Poremećaji probavnog sustava	Često	proljevi, povraćanje, mučnina, bol u trbuhu
	Manje često	kolitis povezan s primjenom antibiotika (vidjeti dio 4.4)
Poremećaji jetre i žuči	Često	povišene razine transaminaza, povišena razina alkalne fosfataze u krvi, povišena razina laktat dehidrogenaze u krvi
	Manje često	povišenje razine bilirubina u krvi, oštećenje jetre uzrokovano lijekom ¹
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Često	osip, svrbež
	Manje često	urtikarija, toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom, eritema multiforme (vidjeti dio 4.4)
	Nepoznato	reakcija na lijekove s eozinofilijom i sistemskom reakcijom (sindrom DRESS), akutna generalizirana egzantemska pustuloza (AGEP) (vidjeti dio 4.4)
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Manje često	povišena razina kreatinina u krvi, povišena razina ureje u krvi
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Često	upala, bol
	Manje često	tromboflebitis, bol na mjestu primjene

¹DILI uključuje hepatitis i zatajenje jetre

Opis odabranih nuspojava

Kounisov sindrom

Akutni koronarni sindrom povezan s alergijskom reakcijom (Kounisov sindrom) zabilježen je s drugim beta-laktamskim antibioticima (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

Meropenem je odobren za djecu stariju od 3 mjeseca. Temeljem ograničenih raspoloživih podataka nema dokaza o povećanom riziku od bilo koje nuspojave kod djece. Sve zaprimljene prijave bile su u skladu s onima prijavljenim u odraslih bolesnika.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Relativno predoziranje je moguće, posebice u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega ako doza nije prilagođena kao što je opisano u dijelu 4.2. Ograničena iskustva nakon stavljanja lijeka u promet su pokazala da su nuspojave zabilježene nakon predoziranja u skladu s profilom nuspojava opisanim u dijelu 4.8, obično su po težini blage te se povuku nakon prekida liječenja ili smanjenja doze. Potrebno je razmotriti simptomatsko liječenje.

U osoba s normalnom funkcijom bubrega, meropenem se brzo izlučuje putem bubrega.

Hemodijaliza će ukloniti meropenem i njegov metabolit.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Pripravci za liječenje bakterijskih infekcija za sustavnu primjenu, karbapenemi, ATK oznaka: J01DH02

Mehanizam djelovanja

Meropenem djeluje baktericidno tako što inhibira sintezu stanične stijenke Gram-pozitivnih i Gram-negativnih bakterija vezanjem na penicilin-vezujuće proteine (PBP, od engl. *Penicillin-Binding Proteins*).

Odnos farmakokinetičkih i farmakodinamičkih svojstava (PK/PD)

Slično kao i kod drugih beta-laktamskih antibiotika, utvrđeno je da je djelotvornost meropenema razmjerna vremenu tijekom kojeg su njegove koncentracije u plazmi više od minimalnih inhibitornih koncentracija MIC ($T > MIC$). U ispitivanjima na nekliničkim modelima meropenem je pokazao aktivnost kada su njegove koncentracije u plazmi bile iznad minimalnih inhibitornih koncentracija uzročnika tijekom približno 40 % razdoblja između primjene dviju doza. U kliničkim uvjetima ta ciljna vrijednost nije utvrđena.

Mehanizam razvoja rezistencije

Bakterijska rezistencija na meropenem može nastati zbog: (1) smanjene propusnosti vanjske membrane Gram-negativnih bakterija (kao posljedica smanjene proizvodnje porina); (2) smanjenog afiniteta ciljnih PBP-a; (3) povećane ekspresije komponenti efluksne pumpe i (4) proizvodnje beta-laktamaza koje mogu hidrolizirati karbapeneme.

Lokalizirani klasteri infekcija zbog bakterija rezistentnih na karbapeneme su zabilježeni u EU.

Nema ciljane ukrižene rezistencije između meropenema i lijekova iz skupine kinolona, aminoglikozida, makrolida i tetraciklina. Međutim, bakterije mogu pokazati rezistenciju na više od jedne skupine antibiotika kada mehanizam koji je u podlozi uključuje nepropusnost i/ili efluksnu pumpu(e).

Granične vrijednosti pri ispitivanju osjetljivosti

Kriterije za tumačenje minimalnih inhibitornih koncentracija (MIK) pri ispitivanju osjetljivosti utvrdio je *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) za meropenem, a navedeni su ovdje: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Prevalencija stečene rezistencije za određene vrste može varirati ovisno o zemljopisnom području i mijenja se tijekom vremena, pa je poželjno uzeti u obzir lokalne podatke o rezistenciji, osobito

prilikom liječenja teških infekcija. Kada je lokalna prevalencija rezistentnih sojeva toliko velika da je učinkovitost lijeka kod pojedinih vrsta infekcija upitna, prema potrebi treba potražiti savjet stručnjaka.

Sljedeća lista patogena je nastala na temelju kliničkog iskustva i terapijskih smjernica.

Vrste koje su u pravilu osjetljive

Gram-pozitivni aerobi

Enterococcus faecalis^{\$}

Staphylococcus aureus (meticilin osjetljivi sojevi)[£]

Staphylococcus species (meticilin osjetljivi sojevi) uključujući *Staphylococcus epidermidis*

Streptococcus agalactiae (grupa B)

Streptococcus milleri grupa (*S. anginosus*, *S. constellatus* i *S. intermedius*)

Streptococcus pneumoniae

Streptococcus pyogenes (grupa A)

Gram-negativni 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

Gram-pozitivni anaerobi

Clostridium perfringens

Peptoniphilus asaccharolyticus

Peptostreptococcus vrste (uključujući *P. micros*, *P. anaerobius*, *P. magnus*)

Gram-negativni anaerobi

Bacteroides caccae

Bacteroides fragilis group

Prevotella bivia

Prevotella disiens

Vrste kod kojih bi stečena rezistencija mogla predstavljati problem

Gram-positivni aerobi

Enterococcus faecium^{\$†}

Gram-negativni aerobi

Acinetobacter vrste

Burkholderia cepacia

Pseudomonas aeruginosa

Prirođeno rezistentni organizmi

Gram-negativni aerobi
Stenotrophomonas maltophilia
Legionella vrste

Ostali mikroorganizmi
Chlamydophila pneumoniae
Chlamydophila psittaci
Coxiella burnetii
Mycoplasma pneumoniae

\$ Vrste koje pokazuju prirodnu intermedijarnu osjetljivost

£ Svi meticilin-rezistentni stafilokoki su rezistentni na meropenem

† Stopa rezistencije $\geq 50\%$ u jednoj ili više zemalja Europske unije

Sakagija i melioidoza: Uporaba meropenema kod ljudi osnovana je na in vitro podacima o osjetljivosti za *B. mallei* i *B. pseudomallei* i s ograničenim podacima kod ljudi. Za liječenje sakagije i melioidoze liječnici se moraju pozvati na nacionalne i/ili međunarodne dokumente o suglasnosti.

5.2 Farmakokinetička svojstva

U zdravih ispitanika srednji poluvijek u plazmi je približno 1 sat, srednji volumen raspodjele iznosi približno 0,25 l/kg (11 - 27 l), a srednji klirens je 287 ml/min pri dozi od 250 mg te pada na 205 ml/min pri dozi od 2 g. Nakon 30-minutne intravenske infuzije doza od 500, 1000 i 2000 mg postižu se sljedeće srednje vršne koncentracije u plazmi: $C_{\max}$ od 23, 49 i 115 $\mu\text{g/ml}$ što odgovara vrijednostima površine ispod krivulje (AUC): 39,3, 62,3 i 153 $\mu\text{g.h/ml}$. Nakon 5-minutne infuzije postižu se sljedeće vršne koncentracije ($C_{\max}$) u plazmi: 52 $\mu\text{g/ml}$ za dozu od 500 mg i 112 $\mu\text{g/ml}$ za dozu od 1000 mg. U bolesnika s normalnom bubrežnom funkcijom višekratna primjena svakih 8 sati neće izazvati nakupljanje meropenema.

Rezultati ispitivanja u 12 bolesnika, u kojih se post-operativno primijenio meropenem u dozi od 1000 mg svakih 8 sati zbog intraabdominalne infekcije, pokazali su usporedive vrijednosti $C_{\max}$ i poluvijeka s vrijednostima kod zdravih ispitanika ali je volumen raspodjele bio veći, tj. 27 l.

Distribucija

Prosječno vezanje meropenema na bjelančevine u plazmi iznosi približno 2 % i neovisno je o koncentraciji. Nakon brze intravenske primjene (tijekom 5 minuta ili kraće) farmakokinetika meropenema je biekspozicijalna, što je daleko manje izraženo nakon 30-minutne intravenske infuzije. Pokazalo se da meropenem dobro prodire u tjelesne tekućine i tkiva uključujući: pluća, bronhalni sekret, žuč, cerebrospinalnu tekućinu, tkivo ženskih spolnih organa, kožu, fasciju, mišić i peritonealni eksudat.

Biotransformacija

Meropenem se metabolizira hidrolizom beta-laktamskog prstena, pri čemu nastaje mikrobiološki neaktivan metabolit. *In vitro*, meropenem pokazuje smanjenu osjetljivost na hidrolizu humanom dehidropeptidazom-I (DHP-I) u odnosu na imipenem te ne zahtijeva istodobnu primjenu dodatka inhibitora DHP-I.

Eliminacija

Približno 70 % (50 – 75 %) doze meropenema se primarno izlučuje putem bubrega u nepromijenjenom obliku tijekom 12 sati. Dodatnih 28 % se izlučuje kao mikrobiološki neaktivan metabolit. Oko 2 % doze se izlučuje fecesom. Izmjereni bubrežni klirens i učinak probenecida ukazuju na to da meropenem podliježe i filtraciji i tubularnoj sekreciji.

Insuficijencija bubrega

U bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega povećava se plazmatska vrijednost površine ispod krivulje (AUC) i produžava poluvijek meropenema. Kod bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (Cr_{CL} (klirens kreatinina) 33-74 ml/min) AUC se povećala 2,4 puta. Kod teškog oštećenja funkcije bubrega (Cr_{CL} 4-23 ml/min) AUC se povećala 5 puta, a kod bolesnika na hemodijalizi (Cr_{CL} <2 ml/min) 10 puta u usporedbi sa zdravim ispitanicima (Cr_{CL} >80 ml/min).

Površina ispod krivulje mikrobiološki neaktivnog metabolita s otvorenim prstenom je također znatno povećana u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega. Preporuča se prilagodba doze u bolesnika s umjereno i teško oštećenom funkcijom bubrega (vidjeti dio 4.2).

Meropenem se uklanja hemodijalizom tijekom koje je klirens oko 4 puta veći od klirensa kod anuričnih bolesnika.

Insuficijencija jetre

Ispitivanje u bolesnika s alkoholnom cirozom jetre nije pokazalo učinke bolesti jetre na farmakokinetiku meropenema nakon ponovljenih doza.

Odrasli bolesnici

Farmakokinetička ispitivanja provedena kod odraslih bolesnika nisu pokazala značajne farmakokinetičke razlike u usporedbi sa zdravim ispitanicima jednake bubrežne funkcije. Populacijski model napravljen prema podacima dobivenim u 79 bolesnika s intraabdominalnom infekcijom ili upalom pluća, ukazao je na ovisnost središnjeg volumena o tjelesnoj težini i ovisnost klirensa o klirensu kreatinina i životnoj dobi.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika u dojenčadi i djece s infekcijama nakon primjene doza od 10, 20 i 40 mg/kg pokazala je vrijednosti C_{max} slične onima u odraslih nakon primjene doza od 500, 1000 odnosno 2000 mg. Usporedba je pokazala konzistentnu farmakokinetiku između doza i poluvijeka u plazmi sličnu onoj kod odraslih, osim kod najmlađih ispitanika (< 6 mjeseci $t_{1/2}$ 1,6 sati). Srednje vrijednosti klirensa meropenema iznosile su 5,8 ml/min/kg (6 - 12 godina), 6,2 ml/min/kg (2 - 5 godine), 5,3 ml/min/kg (6 - 23 mjeseca) i 4,3 ml/min/kg (2 - 5 mjeseci). Približno 60 % primijenjene doze se izlučilo urinom tijekom 12 sati u nepromijenjenom obliku dok se 12 % izlučilo u obliku metabolita. Koncentracija meropenema u cerebrospinalnoj tekućini djece s meningitisom iznosi približno 20 % koncentracija izmjerenih u plazmi, iako se te vrijednosti između pojedinačnih bolesnika značajno razlikuju.

Farmakokinetika meropenema u novorođenčadi koja zahtijeva antiinfektivno liječenje pokazala je veći klirens u novorođenčadi više kronološke ili gestacijske dobi, s ukupnim prosječnim poluvijekom od 2,9 sati. *Monte Carlo* simulacija temeljena na populacijskom PK modelu pokazala je da režim doziranja od 20 mg/kg primijenjenih svakih 8 sati postiže 60 % $T > MIC$ za *P. aeruginosa* u 95 % nedonoščadi i 91 % donesene novorođenčadi.

Stariji bolesnici

Farmakokinetička ispitivanja u zdravih starijih ispitanika (65 - 80 godina) su pokazala smanjenje klirensa iz plazme. To je smanjenje u izravnom odnosu sa smanjenjem klirensa kreatinina povezanim s dobi, dok je ne-bubrežni klirens tek neznatno smanjen. Zbog toga u starijih bolesnika ne treba prilagođavati dozu meropenema, osim kod onih s umjereno do teško oštećenom funkcijom bubrega (vidjeti dio 4.2).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Ispitivanja na životinjama pokazuju da bubrezi dobro podnose primjenu meropenema. Histološki dokazi renalnog tubularnog oštećenja su zabilježeni kod miševa i pasa samo pri dozama od 2000 mg/kg i višim nakon jednokratne primjene, te kod majmuna pri dozi od 500 mg/kg u sedmodnevnom ispitivanju.

Meropenem se općenito dobro podnosi od strane središnjeg živčanog sustava. Učinci su zabilježeni samo u ispitivanjima akutne toksičnosti kod glodavaca pri dozama višim od 1000 mg/kg.

Pri intravenskoj primjeni meropenema kod glodavaca, LD₅₀ je veća od 2000 mg/kg.

U ispitivanjima s ponovljenim dozama kod pasa, u trajanju do šest mjeseci, zabilježeni su tek manji učinci uključujući sniženje parametara vezanih uz crvene krvne stanice.

Nije bilo dokaza mutagenog potencijala u konvencionalnom slijedu ispitivanja kao ni dokaza reproduktivne toksičnosti, uključujući teratogeni potencijal, u ispitivanjima kod štakora pri dozama do 750 mg/kg i kod majmuna pri dozama do 360 mg/kg.

Nema dokaza o povećanoj osjetljivosti na meropenem u mladunčadi u usporedbi s odraslim životinjama. Intravenski oblik je pokazao dobru podnošljivost u ispitivanjima na životinjama.

Jedini metabolit meropenema imao je sličan toksikološki profil u ispitivanjima na životinjama.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

natrijev karbonat

6.2 Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3 Rok valjanosti

Meropenem AptaPharma 500 mg: 4 godine

Meropenem AptaPharma 1000 mg: 4 godine

Meropenem AptaPharma 2000 mg: 3 godine

Nakon rekonstitucije:

Primjena intravenske bolus injekcije

Otopina za bolus injekciju priprema se otapanjem lijeka u sterilnoj vodi za injekcije do krajnje koncentracije od 50 mg/ml.

Dokazana kemijska i fizikalna stabilnost u primjeni pripremljene intravenske bolus injekcije je 3 sata na temperaturi do 25 °C ili 12 sati u hladnim uvjetima (2 – 8 °C).

S mikrobiološkog gledišta, ukoliko pri otvaranju/rekonstituciji/razrjeđivanju nije primijenjena metoda koja sprječava rizik od mikrobiološke kontaminacije, lijek treba upotrijebiti odmah.

Ukoliko se lijek ne upotrijebi odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja otopine su odgovornost korisnika.

Primjena intravenske infuzije

Otopina za intravensku infuziju priprema se otapanjem lijeka ili u 9 mg/ml (0,9 %) otopini natrijevog klorida za infuziju ili u 50 mg/ml (5 %) otopini glukoze (dekstroze) za infuziju do krajnje koncentracije od 1 do 20 mg/ml.

Meropenem AptaPharma 500 mg:

Dokazana kemijska i fizikalna stabilnost u primjeni otopine za infuziju uz korištenje 9 mg/ml (0,9 %) otopine natrijevog klorida je 6 sati na temperaturi do 25 °C ili 24 sata u hladnim uvjetima (2 - 8 °C).

Meropenem AptaPharma 1000 mg:

Dokazana kemijska i fizikalna stabilnost u primjeni otopine za infuziju uz korištenje 9 mg/ml (0,9 %) otopine natrijevog klorida je 6 sati na temperaturi do 25 °C ili 24 sata u hladnim uvjetima (2 - 8°C).

Meropenem AptaPharma 2000 mg:

Dokazana kemijska i fizikalna stabilnost u primjeni otopine za infuziju uz korištenje 9 mg/ml (0,9 %) otopine natrijevog klorida je 3 sata na temperaturi do 25 °C ili 24 sata u hladnim uvjetima (2 - 8°C).

Otopinu rekonstituiranu s 50 mg/ml (5 %) otopine glukoze (dekstroze) treba odmah upotrijebiti.

S mikrobiološkog gledišta, ukoliko pri otvaranju/rekonstituciji/razrjeđivanju nije primijenjena metoda koja sprječava rizik od mikrobiološke kontaminacije, lijek treba upotrijebiti odmah.

Ukoliko se lijek ne upotrijebi odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja otopine su odgovornost korisnika.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 30°C.

Ne zamrzavati rekonstituiranu otopinu.

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije/razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Meropenem AptaPharma 500 mg:

Bijeli do svijetložuti kristalini prašak u prozirnoj bezbojnoj staklenoj bočici (staklo tip III) od 20 ml s bromobutilnim gumenim čepom promjera 20 mm i ljubičastom „flip-off“ kapičom (od plastike i aluminija).

Meropenem AptaPharma 1000 mg:

Bijeli do svijetložuti kristalini prašak u prozirnoj, bezbojnoj staklenoj bočici (staklo tip III) od 20 ml s bromobutilnim gumenim čepom promjera 20 mm i sivom „flip-off“ kapičom (od plastike i aluminija).

Lijek je dostupan u pakiranjima od 1 ili 10 bočica.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Meropenem AptaPharma 2000 mg:

Bijeli do svijetložuti kristalini prašak u prozirnoj bezbojnoj staklenoj bočici (staklo tip I) od 50 ml s bromobutilnim gumenim čepom i zelenom „flip-off“ kapičom (od polipropilena i aluminija).

Lijek je dostupan u pakiranju od 6 bočica.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Injekcija

Otopina za bolus intravensku injekciju se priprema otapanjem meropenema u sterilnoj vodi za injekciju.

Infuzija

Otopina za intravensku infuziju se priprema direktnim otapanjem bočice s meropenemom u 0,9 %-tnoj (9 mg/ml) otopini natrijevog klorida ili u 5 %-tnoj (50 mg/ml) otopini glukoze (dekstroze) do

krajnje koncentracije od 1 do 20 mg/ml..

Svaka bočica je samo za jednokratnu uporabu.

Priprema i primjena otopina treba biti u skladu sa standardnim aseptičkim postupcima.

Nakon rekonstitucije lijek je bistra bezbojna do žuta otopina.

Prije uporabe pripremljenu otopinu je potrebno protresti. Prije uporabe pripremljenu otopinu potrebno je pregledati da ne sadrži čestice i da nije promijenila boju. Smije se primijeniti samo bistra, bezbojna do žuta otopina, bez vidljivih čestica.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Apta Medica Internacional d.o.o.

Likozarjeva ul.6

1000 Ljubljana

Slovenija

Telefon: +386 51 300 343

Fax: +386 59 336 941

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Meropenem AptaPharma 500 mg prašak za otopinu za injekciju/infuziju: HR-H-487117095

Meropenem AptaPharma 1000 mg prašak za otopinu za injekciju/infuzij: HR-H-489562776

Meropenem AptaPharma 2000 mg prašak za otopinu za injekciju/infuziju: HR-H-793820914

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Meropenem AptaPharma 500 mg/ Meropenem AptaPharma 1000 mg:

Datum prvog odobrenja: 27. prosinca 2017.

Datum obnove odobrenja: 31. kolovoza 2022.

Meropenem AptaPharma 2000 mg:

Datum prvog odobrenja: 03. lipnja 2022.

Datum obnove odobrenja: /

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

06.08.2025.