

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Meropenem Kabi 500 mg prašak za otopinu za injekciju/infuziju

Meropenem Kabi 1 g prašak za otopinu za injekciju/infuziju

2. KVANTITATIVNI I KVALITATIVNI SASTAV

Meropenem Kabi 500 mg

Jedna bočica/boca sadrži 500 mg bezvodnog meropenema (u obliku meropenem trihidrata).

Meropenem Kabi 1 g

Jedna bočica/boca sadrži 1 g bezvodnog meropenema (u obliku meropenem trihidrata).

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

Jedna bočica/boca s 500 mg meropenema sadrži 1,96 mmola (ili 45,13 mg) natrija.

Jedna bočica/boca s 1 g meropenema sadrži 3,82 mmola (ili 90,25 mg) natrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za otopinu za injekciju/infuziju.

Bijeli do svijetložuti prašak.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

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

- Teške pneumonije, uključujući bolničke pneumonije i pneumonije uzrokovane mehaničkom ventilacijom
- Bronhopulmonalne infekcije kod cistične fibroze
- Komplikirane infekcije mokraćnog sustava
- Komplikirane intraabdominalne infekcije
- Intrapartalne i postpartalne infekcije
- Komplikirane infekcije kože i mekih tkiva
- Akutni bakterijski meningitis

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

Liječenje bolesnika s bakterijemijom koja je povezana ili se sumnja da je povezana s nekom od gore navedenih infekcija.

Potrebno je uzeti u obzir službene smjernice o pravilnom korištenju antibakterijskih lijekova.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Tablice u nastavku daju opće preporuke za doziranje.

Doziranje meropenema i trajanje liječenja ovise o vrsti i težini infekcije, uključujući odgovor bolesnika na liječenje.

Kod nekih vrsta infekcija, kao što su infekcije uzrokovane manje osjetljivim bakterijskim vrstama (npr. *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* ili *Acinetobacter spp.*), preporučuje se doza do 2 g tri puta na dan za liječenje odraslih i adolescenata, te doza do 40 mg/kg tri puta na dan za liječenje djece.

Posebno treba razmotriti doziranje u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega (vidjeti tablicu dolje).

Odrasli i adolescenti	
Infekcija	Doziranje svakih 8 sati
Teške pneumonije, uključujući bolničke pneumonije i pneumonije uzrokovane mehaničkom ventilacijom	500 mg ili 1 g
Bronhopulmonalne infekcije kod cistične fibroze	2 g
Komplicirane infekcije mokraćnog sustava	500 mg ili 1 g
Komplicirane intraabdominalne infekcije	500 mg ili 1 g
Intrapartalne i postpartalne infekcije	500 mg ili 1 g
Komplicirane infekcije kože i mekih tkiva	500 mg ili 1 g
Akutni bakterijski meningitis	2 g
Primjena u bolesnika s febrilnom neutropenijom	1 g

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

Alternativno, doze do 1 g mogu se dati u bolusu intravenskom injekcijom tijekom približno 5 minuta. Podaci o sigurnosti primjene koji bi poduprijeli primjenu doze od 2 g u obliku intravenske bolus injekcije u odraslih bolesnika su ograničeni.

Doziranje u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega

U odraslih i adolescenata, dozu treba prilagoditi kada je klirens kreatinina manji od 51 ml/min, kako je navedeno u tablici dolje. Podaci koji bi poduprijeli primjenu ovih prilagodbi doze za jediničnu dozu od 2 g su ograničeni.

Klirens kreatinina (ml/min)	Doza (na temelju jedinične doze od 500 mg, 1 g ili 2 g; vidjeti tablicu gore)	Učestalost doziranja
26-50	jedna jedinična doza	svakih 12 sati
10-25	polovica jedne jedinične doze	svakih 12 sati
<10	polovica jedne jedinične doze	svaka 24 sata

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

Nisu utvrđene preporučene doze za bolesnika na peritonealnoj dijalizi.

Doziranje u bolesnika s oštećenom funkcijom jetre

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s oštećenom funkcijom jetre (vidjeti dio 4.4).

Stariji bolesnici

Nije potrebno prilagođavati dozu u starijih bolesnika s normalnom funkcijom bubrega ili klirensom kreatinina većim od 50 ml/min.

Pedijatrijska populacija

Djeca mlađa od 3 mjeseca

Nije utvrđena sigurnost i djelotvornost primjene meropenema u djece mlađe od 3 mjeseca i nije utvrđen optimalan režim doziranja. Ipak, ograničeni broj farmakokinetičkih podataka za tu dobnu skupinu bolesnika ukazuje kako bi 20 mg/kg svakih 8 sati moglo biti prikladan režim doziranja (vidjeti dio 5.2).

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

Preporučeni režimi doziranja navedeni su u tablici dolje.

Infekcija	Doziranje svakih 8 sati
Teške pneumonije, uključujući bolničke pneumonije i pneumonije uzrokovane mehaničkom ventilacijom	10 ili 20 mg/kg
Bronhopulmonalne infekcije kod cistične fibroze	40 mg/kg
Komplicirane infekcije mokraćnog 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 tjelesne težine veće od 50 kg

Primjenjuju se doze za odrasle.

Ne postoje iskustva s primjenom meropenema u djece s oštećenom funkcijom 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). Alternativno, doze meropenema do 20 mg/kg mogu se dati u bolusu intravenski tijekom približno 5 minuta. Podaci o sigurnosti primjene doze od 40 mg/kg u bolusu intravenskom injekcijom u djece su ograničeni.

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 antibiotik iz skupine karbapenema.

Teška reakcija preosjetljivosti (npr. anafilaksija, teške kožne reakcije) na bilo koji drugi beta-laktamski antibiotik (npr. penicilini ili cefalosporini).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Kod izbora meropenema, u liječenju svakog bolesnika pojedinačno, treba procijeniti potrebu primjene antibiotika iz skupine karbapenema ovisno o težini infekcije, prevalenciji otpornosti na druge odgovarajuće antibiotike i rizika rezistencije bakterija na karbapeneme.

Otpornost *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* i *Acinetobacter spp.*

Otpornost *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter spp.* na peneme se razlikuje diljem Europske Unije. Liječnicima se savjetuje da vode računa o lokalnoj prevalenciji bakterija rezistentnih na peneme.

Reakcije preosjetljivosti

Kao i kod svih beta-laktamskih antibiotika, zabilježene su ozbiljne reakcije preosjetljivosti, ponekad sa smrtnim ishodom (vidjeti dijelove 4.3 i 4.8).

Bolesnici s prethodno zabilježenom preosjetljivošću na karbapeneme, peniciline ili na druge beta-laktamske antibiotike mogu biti preosjetljivi i na meropenem. Prije početka liječenja meropenemom treba pažljivo provjeriti ranije reakcije preosjetljivosti na beta-laktamske antibiotike.

Ako se pojavi teška alergijska reakcija na meropenem, liječenje treba prekinuti i poduzeti odgovarajuće mjere. U bolesnika koji primaju meropenem prijavljene su teške kožne nuspojave (SCAR), poput Stevens-Johnsonovog sindroma (SJS), toksične epidermalne nekrolize (TEN), reakcije na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS), eritema multiforme (EM) i akutne generalizirane egzantematozne pustuloze (AGEP) (vidjeti dio 4.8.). Ako se pojave znakovi i simptomi koji ukazuju na ove reakcije, primjena meropenema se mora odmah zaustaviti i potrebno je razmotriti alternativno liječenje.

Kolitis uzrokovan primjenom antibiotika

Kao i kod gotovo svih drugih antibiotika, tijekom primjene meropenema, može se javiti blagi do po život opasan s antibiotikom povezan kolitis i pseudomembranozni kolitis. Stoga je važno uzeti u obzir ovu dijagnozu u bolesnika koji dobiju proljev tijekom ili neposredno nakon primjene meropenema (vidjeti dio 4.8). U tom slučaju, treba prekinuti primjenu meropenema i poduzeti odgovarajuće mjere liječenja za *Clostridium difficile*. Lijekovi koji koče peristaltiku crijeva ne smiju se koristiti.

Napadaji

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

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

Tijekom liječenja meropenemom, treba pažljivo pratiti 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 u bolesnika s bolešću jetre: u bolesnika s već postojećim poremećajima jetre, tijekom liječenja meropenemom treba pažljivo pratiti funkciju jetre. Nije potrebno prilagođavati dozu (vidjeti dio 4.2).

Direktni antiglobulinski test (Coombsov test) serokonverzije

Tijekom liječenja meropenemom, direktni ili indirektni Coombsov test može biti pozitivan.

Istodobna primjena s valproičnom kiselinom/ natrijevim valproatom/valpromidom

Ne preporučuje se istodobna primjena meropenema i valproične kiseline/ natrijevog valproata/ valpromida (vidjeti dio 4.5).

Meropenem Kabi sadrži natrij.

Meropenem Kabi 500 mg

Ovaj lijek sadrži 45,13 mg natrija po dozi od 500 mg što odgovara 2,3% maksimalnog dnevnog unosa od 2g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

Meropenem Kabi 1 g

Ovaj lijek sadrži 90,25 mg natrija po dozi od 1 g što odgovara 4,5% maksimalnog dnevnog unosa od 2g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena specifična ispitivanja interakcija s drugim lijekovima, osim s probenecidom. Probenecid, zbog kompeticije s meropenemom za aktivnu tubularnu sekreciju, inhibira izlučivanje meropenema putem bubrega i posljedično povećava njegovo poluvrijeme eliminacije i koncentraciju u plazmi. Oprez je potreban pri istodobnoj primjeni probenecida i meropenema. Mogući učinci meropenema na vezanje drugih lijekova za bjelančevine u plazmi ili na metabolizam drugih lijekova nisu ispitivani. Postotak vezanja meropenema za bjelančevine u plazmi vrlo je nizak te se ne očekuju interakcije s drugim tvarima temeljem tog mehanizma.

Zabilježeno je smanjenje razine valproične u krvi kiseline kada se primjenjivala istodobno s karbapenemima. U dva dana zabilježeno je smanjenje razine valproične kiseline za 60 – 100%. Zbog ovog brzog početka i opsega smanjenja razine, ne smatra se mogućim kontrolirati istodobnu primjenu valproične kiseline/ natrijevog valproata/ valpromida i antibiotika iz skupine karbapenema te ju stoga treba izbjegavati (vidjeti dio 4.4).

Oralni antikoagulansi

Istodobna primjena antibiotika s varfarinom može pojačati antikoagulantne učinke varfarina. Zabilježeno je više slučajeva pojačanja antikoagulantnih učinaka oralno primijenjenih antikoagulansa, uključujući i varfarin, u bolesnika koji istodobno primaju antibiotike. Teško je procijeniti učinak antibiotika na povećanje INR-a (od engl. International Normalised Ratio), budući da rizik može varirati s obzirom na podležću infekciju, dob i opće stanje bolesnika. Preporučuje se češće praćenje vrijednosti INR tijekom liječenja i odmah 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 o primjeni meropenema kod trudnica ili su ograničeni. Ispitivanja u životinja nisu pokazala izravne ili neizravne štetne učinke u smislu reproduktivne toksičnosti (vidjeti dio 5.3). Kao mjera opreza, ne preporučuje se primjena meropenema u trudnoći.

Dojenje

Zabilježeno je da se male količine meropenema izlučuju u majčino mlijeko. Meropenem se ne smije primjenjivati u dojlja osim ako potencijalna korist za majku opravdava potencijalni rizik za dojenče.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedena ispitivanja o učinku meropenema na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim pri upravljanju vozilima i radu sa strojevima treba uzeti u obzir prijavljene slučajeve glavobolje, parestezije i konvulzija uz primjenu meropenema.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Analiza ispitivanja 4872 bolesnika s 5026 ekspozicija liječenju meropenemom, pokazala je da su najčešće zabilježene nuspojave povezane s meropenemom bile: proljev (2,3%), osip (1,4%),

mučnina/povraćanje (1,4%) i upale na mjestu primjene injekcije (1,1%). Najčešće prijavljene nuspojave povezane s meropenemom kod laboratorijskih pretraga bile su trombocitoza (1,6%) i povećane vrijednosti enzima jetre (1,5 – 4,3%).

Tablični popis nuspojava

U Tablici 1 su navedene sve nuspojave prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 1

Klasifikacija organskog sustava	Učestalost	Nuspojave
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)
Psihijatrijski poremećaji	rijetko	delirij
Poremećaji živčanog sustava	često	glavobolja
	manje često	parestezije
	rijetko	konvulzije (vidjeti dio 4.4)
Poremećaji probavnog sustava	često	proljev, povraćanje, mučnina, bol u abdomenu
	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	povišena razina bilirubina u krvi, oštećenje jetre uzrokovano lijekom*
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	često	osip, pruritus
	manje često	urtikarija, toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom, eritema multiforme (vidjeti dio 4.4).
	nepoznato	reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskom reakcijom (DRESS sindrom), akutna generalizirana egzantematozna pustuloza (vidjeti dio 4.4.)
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	manje često	povišena razina kreatinina u krvi, povišena razina ureje u krvi
Poremećaji metabolizma i prehrane	Manje često	Hipokalijemija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	često	upala, bol
	manje često	tromboflebitis

		bol na mjestu primjene injekcije/ infuzije
--	--	--

*DILI uključuje hepatitis i zatajenje jetre

Pedijatrijska populacija

Meropenem je dozvoljen za primjenu u djece starije od 3 mjeseca. Nema dokaza o povećanom riziku od bilo koje nuspojave lijeka u djece temeljem ograničenog broja dostupnih podataka. Sva zaprimljena izvješća u skladu su s nuspojavama opaženima u odrasloj populaciji.

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 traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Relativno predoziranje je moguće u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega ako doziranje nije prilagođeno preporučenom u dijelu 4.2. Ograničena iskustva nakon stavljanja lijeka u promet pokazala su da nuspojave koje se pojavljuju nakon predoziranja odgovaraju profilu nuspojava navedenih u dijelu 4.8, obično su blage po težini i reverzibilne nakon prekida liječenja ili smanjenja doze. Potrebno je razmotriti simptomatsko liječenje.

U pojedinaca s normalnom funkcijom bubrega, nastupit će brza eliminacija putem bubrega.

Meropenem i njegov metabolit mogu se odstraniti hemodijalizom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

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

Mehanizam djelovanja

Baktericidno djelovanje meropenema temelji se na inhibiciji sinteze stanične stijenke Gram-pozitivnih i Gram-negativnih bakterija putem vezanja za bjelančevine koje vežu penicilin (PBP, od engl. Penicillin-Binding Proteins).

Farmakokinetički/farmakodinamički odnos (PK/PD)

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 ($T > MIC$). U ispitivanjima na nekliničkim modelima meropenem je pokazao aktivnost kada su njegove koncentracije u plazmi bile više od minimalnih inhibitornih koncentracija za 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 permeabilnosti vanjske membrane Gram-negativnih bakterija (zbog 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 karbapenem, su zabilježeni u Europskoj uniji.

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

Granične vrijednosti

Kliničke granične vrijednosti testiranja MIC prema kriterijima Europskog povjerenstva za testiranje osjetljivosti bakterija (EUCAST, od engl. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) navedene su u tablici dolje:

EUCAST kliničke granične vrijednosti MIC za meropenem (2013-02-11, v. 3.1)

Mikroorganizam	osjetljiv (S) (mg/l)	otporan (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, G	napomena ⁶	napomena ⁶
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹	≤ 2	> 2
<i>Streptococci</i> skupine <i>viridans</i> i ²	≤ 2	> 2
<i>Enterococcus</i> spp.	--	--
<i>Staphylococcus</i> spp.	napomena ³	napomena ³
<i>Haemophilus influenzae</i> ^{1,2} i <i>Moraxella catarrhalis</i> ²	≤ 2	> 2
<i>Neisseria meningitidis</i> ^{2,4}	≤ 0,25	> 0,25
Gram-pozitivni anaerobi (osim <i>Clostridium difficile</i>)	≤ 2	> 8
Gram-negativni anaerobi	≤ 2	> 8
<i>Listeria monocytogenes</i>	≤ 0,25	> 0,25
Granične vrijednosti nevezane za bakterijsku vrstu ⁵	≤ 2	> 8

¹ Granične vrijednosti meropenema za *Streptococcus pneumoniae* i *Haemophilus influenzae* kod meningitisa su 0,25 mg/l (osjetljiv) i 1 mg/ml (otporan).

² Sojevi čije su vrijednosti MIC iznad S/I granične vrijednosti rijetki su ili još nisu izolirani. Ako se otkriju takvi izolati, treba ponoviti postupak identifikacije i testove za određivanje antibakterijske osjetljivosti i u slučaju pozitivnog nalaza, proslijediti izolat u referentni laboratorij. Međutim, dok se ne dokaže klinički učinak, sojeve čije su MIC vrijednosti iznad trenutno prihvaćene vrijednosti za rezistentne uzročnike treba prijaviti kao rezistentne.

³ Osjetljivost stafilokoka na karbapeneme utvrđuje se posredno na temelju osjetljivosti prema cefoksitinu.

⁴ Granične vrijednosti odnose se samo na meningitis.

⁵ Granične vrijednosti koje nisu vezane za pojedine vrste utvrđene su koristeći PK/PD podatke i neovisne su o distribuciji MIC za specifične vrste. Primjenjuju se na vrste koje nemaju utvrđene granične vrijednosti. Granične vrijednosti koje nisu vezane za pojedine vrste temelje se na sljedećim dozama: EUCAST granična vrijednost za meropenem od 1g kao najniža doza koja se primjenjuje 3 x dnevno intravenski kroz 30 minuta. Doza od 2 g meropenema primijenjena 3 x dnevno uzeta je u razmatranje za teške infekcije i u određivanju I/R granične vrijednosti.

⁶ Osjetljivost beta-laktama na *Streptococcus* skupine A, B, C i G utvrđuje se posredno na temelju osjetljivosti prema penicilinu.

-- = Ne preporučuje se određivati osjetljivost, jer meropenem nije indiciran za liječenje infekcije uzrokovane navedenim uzročnikom. Izolati se mogu prijaviti kao R bez prethodnog ispitivanja.

Prevalencija stečene rezistencije može varirati ovisno o zemljopisnom području i mijenja se tijekom vremena za pojedine vrste, pa je poželjno uzeti u obzir lokalne podatke o rezistenciji, osobito kod liječenja teških infekcija. Ako je lokalna prevalencija rezistentnih sojeva toliko velika da je učinkovitost lijeka kod pojedinih vrsta infekcija upitna, treba potražiti savjet stručnjaka.

U sljedećoj tablici je naveden popis patogena koji proizlazi iz kliničkog iskustva i terapijskih smjernica.

Vrste koje su obično osjetljive:

Gram-pozitivni aerobi

Enterococcus faecalis [§]
Staphylococcus aureus (meticilin osjetljiv) [£]
Staphylococcus vrste (meticilin osjetljive) uključujući *Staphylococcus epidermidis*
Streptococcus agalactiae (skupina B)
Streptococcus milleri skupina (S. Anginosus, S. constellatus i S. intermedius)
Streptococcus pneumoniae
Streptococcus pyogenes (skupina 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 vrsta (uključujući *P. micros*, *P. anaerobius*, *P. magnus*)

Gram-negativni anaerobi

Bacteroides caccae
Bacteroides fragilis skupina
Prevotella bivia
Prevotella disiens

Vrste kod kojih bi stečena rezistencija mogla predstavljati problem:

Gram-pozitivni aerobi

Enterococcus faecium ^{(§)+}

Gram-negativni aerobi

Acinetobacter spp.
Burkholderia cepacia
Pseudomonas aeruginosa

Prirodno rezistentni organizmi:

Gram-negativni aerobi

Stenotrophomonas maltophilia
Legionella spp.

Drugi mikroorganizmi

Chlamydomonas pneumoniae

Chlamydomydia psittaci
Coxiella burnetii
Mycoplasma pneumoniae

- ^(S) Vrste koje pokazuju prirodnu intermedijarnu osjetljivost
^(L) Svi meticilin rezistentni stafilocoki su rezistentni na meropenem
⁽⁺⁾ Stopa rezistencije $\geq 50\%$ u jednoj ili više zemalja Europske unije

Maleus i melioidoza: primjena meropenema u ljudi temelji se na podacima o *in-vitro* osjetljivosti *B. mallei* i *B. Pseudomallei* i ograničenim podacima o primjeni u ljudi. Liječnici koji liječe bolest trebaju se osloniti na nacionalne i/ili internacionalne smjernice o liječenju sakagije (maleusa) i melioidoze.

5.2 Farmakokinetička svojstva

U zdravih ispitanika srednji poluvijek u plazmi je približno 1 sat, srednji volumen raspodjele približno 0,25 l/kg (11-27 l), a srednji klirens 287 ml/min pri 250 mg, odnosno pada na 205 ml/min pri 2 g. Nakon 30-minutne intravenske infuzije, doza od 500 mg, 1000 mg i 2000 mg, srednje vršne koncentracije u plazmi (C_{max}) iznosile su približno 23, 49 i 115 $\mu\text{g/ml}$, što odgovara površini ispod krivulje (AUC) od 39,3, 62,3 i 153 $\mu\text{g h/ml}$. Nakon 5-minutne intravenske infuzije doza od 500 mg i 1000 mg, vršne koncentracije u plazmi (C_{max}) iznosile su 52 $\mu\text{g/ml}$ odnosno 112 $\mu\text{g/ml}$. Nakon ponovljenih doza meropenema, svakih 8 sati, u ispitanika s normalnom funkcijom bubrega, ne dolazi do akumulacije lijeka.

U ispitivanju s 12 bolesnika koji su dobivali meropenem u dozi od 1000 mg svakih 8 sati nakon kirurškog zahvata radi intraabdominalne infekcije, vršne koncentracije u plazmi (C_{max}) i poluvijek bili su slični kao u zdravih ispitanika, ali je volumen raspodjele bio veći, 27 l.

Distribucija

Prosječno vezanje meropenema za bjelančevine u plazmi iznosilo je približno 2% i bilo je neovisno o koncentraciji. Nakon brze intravenske primjene (tijekom 5 minuta ili kraće) farmakokinetika meropenema je biekspozonencijalna, što je daleko manje izraženo nakon 30 minutne intravenske infuzije. Meropenem dobro prodire u različite tjelesne tekućine i tkiva, uključujući pluća, bronhalni sekret, žuč, cerebrospinalnu tekućinu, tkivo ženskih spolnih organa, kožu, fascije, mišiće i peritonealni eksudat.

Biotransformacija

Meropenem se metabolizira hidrolizom beta-laktamskog prstena, pri čemu nastaje mikrobiološki neaktivan metabolit. *In vitro*, meropenem je, za razliku od imipenema, slabije podložan hidrolizi humanom dehidropeptidazom – I (DHP-I), stoga nije potrebno istodobno primjenjivati inhibitor DHP-I.

Eliminacija

Meropenem se primarno izlučuje nepromijenjen putem bubrega, približno 70% (50-75%) doze izluči se u nepromijenjenom obliku tijekom 12 sati. Daljnjih 28% se nalazi u obliku mikrobiološki neaktivnog metabolita. Fekalna eliminacija iznosi samo približno 2% doze. Izmjereni bubrežni klirens i učinak probenecida pokazuju da meropenem podliježe i filtraciji i tubularnoj sekreciji.

Oštećena funkcija bubrega

U bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega povećava se plazmatska vrijednost površine ispod krivulje (AUC) i produžava poluvijek meropenema. U usporedbi sa zdravim ispitanicima (klirens kreatinina $> 80 \text{ ml/min}$), AUC vrijednost povećana je 2,4 puta u bolesnika s umjereno oštećenom funkcijom bubrega (klirens kreatinina 33 – 74 ml/min), 5 puta u bolesnika s teško oštećenom funkcijom bubrega (klirens kreatinina 4 – 23 ml/min), te 10 puta u bolesnika liječenih hemodijalizom (klirens kreatinina $< 2 \text{ ml/min}$). AUC mikrobiološki neaktivnog metabolita s otvorenim prstenom također je znatno povećana u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega. Stoga se preporučuje

prilagoditi dozu meropenema u bolesnika s umjerenom i teško oštećenom funkcijom bubrega (vidjeti dio 4.2).

Meropenem se odstranjuje iz organizma hemodijalizom. Klirens tijekom hemodijalize je 4 puta veći od klirensa kod anuričnih bolesnika.

Oštećena funkcija jetre

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

Odrasli bolesnici

Farmakokinetička ispitivanja u odraslih bolesnika pokazala su da nema značajnijih farmakokinetičkih razlika u odnosu na zdrave ispitanike s istom bubrežnom funkcijom. Populacijski model razvijen na temelju podataka dobivenih u 79 bolesnika s intraabdominalnom infekcijom ili pneumonijom, ukazao je na ovisnost centralnog volumena o tjelesnoj težini i ovisnost klirensa o klirensu kreatinina i životnoj dobi.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika u dojenčadi i djece s infekcijom, nakon primjene doza od 10, 20 i 40 mg/kg, pokazala je vrijednosti C_{max} slične onima u odraslih bolesnika nakon doza od 500 mg, 1000 mg, odnosno 2000 mg. Usporedba je pokazala konzistentnu farmakokinetiku između doza i poluvijeka sličnu onima opaženim u odraslih, kod svih osim u 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 godina), 5,3 ml/min/kg (6-23 mjeseci) i 4,3 ml/min/kg (2-5 mjeseci). Približno 60% primijenjene doze izlučilo se mokraćom tijekom 12 sati u nepromijenjenom obliku, dok se približno 12% izlučilo u obliku metabolita. Koncentracije meropenema u cerebrospinalnoj tekućini djece oboljele od meningitisa iznose približno 20% koncentracija izmjerenih u plazmi iako se te vrijednosti između pojedinačnih bolesnika značajno razlikuju.

Farmakokinetika meropenema u novorođenčadi kojima je potrebna terapija antiinfektivima pokazala je veći klirens u novorođenčadi veće 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 svakih 8 sati postiže 60% $T > MIC$ za *P. aeruginosa* u 95% nedonoščadi i 91% donesene novorođenčadi.

Starije osobe

Farmakokinetička ispitivanja u zdravih starijih osoba (65 – 80 godina) pokazala su smanjenje klirensa iz plazme koje kolerira sa smanjenjem klirensa kreatinina uvjetovanog životnom dobi, dok je ne-bubrežni klirens tek neznatno smanjen. Radi toga u starijih bolesnika ne treba prilagođavati dozu meropenema, osim u onih bolesnika s umjereno ili teško oštećenom funkcijom bubrega (vidjeti dio 4.2).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Ispitivanja u životinja pokazala su da bubrezi dobro podnose meropenem. Zabilježeni su histološki dokazi renalnog tubularnog oštećenja u miševa i pasa samo pri dozama od 2000 mg/kg i više nakon jednokratne ili višekratne primjene, te u majmuna pri dozi od 500 mg/kg tijekom sedmodnevnog ispitivanja.

Meropenem se općenito dobro podnosi od strane središnjeg živčanog sustava. Učinci na središnji živčani sustav zabilježeni su u ispitivanjima akutne toksičnosti u glodavaca pri dozama preko 1000 mg/kg.

Pri intravenskoj primjeni meropenema u glodavaca, LD_{50} je veća od 2000 mg/kg.

U ispitivanjima s ponovljenim dozama u pasa u trajanju do 6 mjeseci, opaženi su samo manji učinci, uključujući smanjenje parametara vezanih uz eritrocite.

Nije bilo dokaza mutagenog potencijala u konvencionalnom slijedu testova, niti dokaza reproduktivne toksičnosti uključujući teratogeni potencijal, u ispitivanjima u štakora pri dozama do 750 mg/kg, te u majmuna do 360 mg/kg.

Nema dokaza o povećanoj osjetljivosti na meropenem u mladunčadi u usporedbi s odraslim životinjama. Životinje su dobro podnosile intravenski oblik lijeka.

Ispitivanja u životinja su pokazala da jedini metabolit meropenema ima sličan toksikološki profil.

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

Bočice od 20 ml: 4 godine

Boce od 100 ml: 3 godine

Nakon rekonstitucije:

Primjena intravenske bolus injekcije

Otopina za bolus injekciju priprema se otapanjem lijeka u 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 i rekonstituciji 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 infuziju priprema se otapanjem lijeka u 0,9%-tnoj otopini za infuziju natrijevog klorida do krajnje koncentracije od 1 do 20 mg/ml ili u 5%-tnoj otopini glukoze za infuziju do krajnje koncentracije od 5 do 50 mg/ml.

Dokazana kemijska i fizikalna stabilnost u primjeni otopine za infuziju uz korištenje 0,9%-tne otopine natrijevog klorida je 6 sati na temperaturi do 25°C ili 24 sata u hladnim uvjetima (2-8°C). S mikrobiološkog gledišta, lijek treba upotrijebiti odmah. Ukoliko se lijek ne upotrijebi odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja otopine su odgovornost korisnika i ne bi smjeli biti duži od 24 sata uz čuvanje pri 2-8°C.

Dokazana kemijska i fizikalna stabilnost u primjeni otopine za infuziju uz korištenje 5%-tne otopine glukoze je 1 sat na temperaturi od 25°C ili 8 sati pri temperaturi 2-8°C. S mikrobiološkog gledišta, ukoliko pri otvaranju i rekonstituciji 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.

Ne zamrzavati pripremljenu otopinu.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

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

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Meropenem Kabi 500 mg prašak za otopinu za injekciju/infuziju

staklena bočica od 20 ml i boca od 100 ml od bezbojnog stakla zatvorene čepom od butilne gume i zaštitnom aluminijskom kapicom

Meropenem Kabi 1 g prašak za otopinu za injekciju/infuziju

staklena bočica od 20 ml i boca od 100 ml od bezbojnog stakla zatvorene čepom od butilne gume i zaštitnom aluminijskom kapicom.

Lijek je dostupan u veličinama pakiranja od 1 ili 10 bočica ili boca (500 mg) i 10 bočica ili boca (1g).

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Injekcija

Za primjenu intravenskom injekcijom u obliku bolusa lijek treba otopiti sa sterilnom vodom za injekcije do konačne koncentracije od 50 mg/ml.

Infuzija

Za primjenu intravenskom infuzijom lijek se može otopiti s 0,9%-tnom otopinom natrijevog klorida do konačne koncentracije od 1 do 20 mg/ml ili 5%-tnom otopinom glukoze do konačne koncentracije od 5 do 50 mg/ml izravno u bočicama/bocama.

Svaka bočica/boca je namijenjena isključivo za jednokratnu primjenu.

Za pripremu i primjenu treba koristiti standardne aseptičke postupke.

Prije uporabe, pripremljenu otopinu treba protresti.

Pripremljena otopina je bezbojna do žute boje.

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

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Fresenius Kabi d.o.o., Radnička cesta 37a, 10 000 Zagreb

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

Meropenem Kabi 500 mg: HR-H-892647609

Meropenem Kabi 1 g: HR-H-549134970

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA /DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 29. siječnja 2013.

Datum posljednje obnove odobrenja: 26. srpnja 2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

01. kolovoza 2025.