SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Meropenem Kalceks 500 mg prašak za otopinu za injekciju/infuziju
Meropenem Kalceks 1000 mg prašak za otopinu za injekciju/infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Meropenem Kalceks 500 mg
Jedna bočica sadrži meropenem trihidrat što odgovara 500 mg meropenema.

Meropenem Kalceks 1000 mg
Jedna bočica sadrži meropenem trihidrat što odgovara 1000 mg meropenema.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom
Meropenem Kalceks 500 mg: Jedna bočica sadrži približno 45 mg natrija (kao natrijev karbonat).
Meropenem Kalceks 1000 mg: Jedna bočica sadrži približno 90 mg natrija (kao natrijev karbonat).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za otopinu za injekciju/infuziju.
Bijeli do svijetlo žuti prašak.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Meropenem Kalceks je indiciran za liječenje sljedećih infekcija u odraslih i djece starije od 3 mjeseca (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1):
- Teška pneumonija, uključujući bolničku pneumoniju i pneumoniju uzrokovanu mehaničkom ventilacijom
- Bronhopulmonalne infekcije u oboljelih od cistične fibroze
- Komplicirane infekcije mokraćnog sustava
- Komplicirane intraabdominalne infekcije
- Intrapartalne i postpartalne infekcije
- Komplicirane infekcije kože i mekih tkiva
- Akutni bakterijski meningitis

Meropenem Kalceks se može koristiti za liječenje 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 gore navedenom infekcijom.

Prilikom primjene potrebno je pridržavati se službenih smjernica o pravilnoj uporabi antibakterijskih lijekova.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

HALMED
27 - 11 - 2025
ODOBRENO

U tablicama u nastavku navedene su opće preporuke za doziranje.

Pri određivanju doze meropenema i trajanja liječenja treba je uzeti u obzir vrstu infekcije koja se liječi, uključujući njenu težinu i klinički odgovor bolesnika.

Doze do 2 g tri puta dnevno u odraslih i adolescenata, i doze do 40 mg/kg tri puta dnevno kod djece mogu biti osobito prikladne kod liječenja nekih vrsta infekcija, kao što su infekcije koje su uzrokovane s manje osjetljivim mikroorganizmima (primjerice *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* ili *Acinetobacter* spp.) ili kod vrlo teških infekcija.

Dodatno razmatranje doze je potrebno pri liječenju bolesnika s bubrežnom insuficijencijom (vidjeti ispod tablicu 2).

Odrasli i adolescenti

Tablica 1 Opće preporuke za doziranje

Infekcija	**Doza koja se primjenjuje svakih 8 sati**
Teška pneumonija, uključujući bolničku pneumoniju i pneumoniju uzrokovanu mehaničkom ventilacijom	500 mg ili 1 g
Bronhopulmonalne infekcije u oboljelih od 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
Liječenje bolesnika s febrilnom neutropenijom	1 g

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

Alternativno, doze do 1 g mogu se primijeniti u obliku intravenske bolus injekcije u trajanju od približno 5 minuta. Ograničeni su podaci o sigurnosti primjene, koji bi podržali primjenu doza od 2 g u obliku intravenske bolus injekcije u odraslih bolesnika.

Oštećenje funkcije bubrega

Dozu je potrebno prilagoditi u odraslih i adolescenata s klirensom kreatinina manjim od 51 ml/min kao što je prikazano ispod. Dostupni su ograničeni podaci koji podržavaju primjenu ovih prilagođenih doza za jediničnu dozu od 2 g.

Tablica 2 Preporuke za doziranje u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega

Klirens kreatinina (ml/min)	**Doza (na temelju jedinične doze od 500 mg, 1 g ili 2 g; vidjeti tablicu iznad)**	**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 odstranjuje hemodijalizom i hemofiltracijom. Potrebnu dozu lijeka nužno je primjeniti nakon završetka postupka hemodijalize.
Ne postoje preporuke za doziranje za bolesnike na peritonealnoj dijalizi.

Oštećenje funkcije jetre

HALMED
27 - 11 - 2025
ODOBRENO

U bolesnika s oštećenjem funkcije jetre nije potrebna prilagodba doze (vidjeti dio 4.4).

Starije osobe

Nije potrebna prilagodba doze u starijih bolesnika s normalnom funkcijom bubrega ili vrijednostima klirensa kreatinina iznad 50 ml/min.

Pedijatrijska populacija

Djeca mlađa od 3 mjeseca
Sigurnost i djelotvornost primjene te optimalni režim doziranja meropenema kod djece mlađe od 3 mjeseca nisu utvrđeni. Međutim, ograničeni farmakokinetički podaci ukazuju da doza od 20 mg/kg svakih 8 sati može biti prikladan režim (vidjeti dio 5.2).

Djeca u dobi od 3 mjeseca do 11 godina i do 50 kg tjelesne težine
Preporučeni režimi doziranja prikazani su ispod u Tablici 3:

Tablica 3 Preporuke doziranja za djecu od 3 mjeseca do 11 godina starosti i do 50 kg tjelesne težine

Infekcija	**Doza koju treba primjeniti svakih 8 sati**
Teška pneumonija uključujući bolničku pneumoniju i pneumoniju uzrokovanu mehaničkom ventilacijom	10 ili 20 mg/kg
Bronhopulmonalne infekcije u oboljelih od 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 kod bolesnika s febrilnom neutropenijom	20 mg/kg

Djeca iznad 50 kg tjelesne težine
Potrebno je primjenjivati dozu za odrasle.

Nema iskustva u liječenju djece s oštećenjem funkcije bubrega.

Način primjene
Meropenem se obično primjenjuje intravenskom infuzijom u trajanju od 15 do 30 minuta (vidjeti dijelove 6.2, 6.3 i 6.6). Alternativno, doze do 20 mg/kg se mogu primijeniti kao intravenski bolus u trajanju od približno 5 minuta. Dostupni su ograničeni podaci o sigurnosti, koji bi podržali primjenu doze od 40 mg/kg u obliku intravenske bolus injekcije kod djece.

Za upute o rekonstituciji/razrjeđenju 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. anafilaktička reakcija, teške kožne reakcije) na bilo koju vrstu beta-laktamskih antibiotika (npr. penicilini ili cefalosporini).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Prilikom odabira meropenema za liječenje pojedinog bolesnika potrebno je uzeti u obzir prikladnost primjene antibiotika iz skupine karbapenema na temelju čimbenika kao što je težina infekcije.

HALMED
27 - 11 - 2025
ODOBRENO

prevalencija otpornosti na druge odgovarajuće antibiotike i riziku od rezistencije bakterije na karbapenem.

Otpornost *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* i *Acinetobacter* spp.
Otpornost *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* i *Acinetobacter* spp. na peneme varira diljem Europske unije. Prije propisivanja lijeka preporučuje se provjeriti lokalnu prevalenciju otpornosti tih bakterija na peneme.

Reakcije preosjetljivosti
Kao i kod svih ostalih beta-laktamskih antibiotika, prijavljene 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 biti preosjetljivi i na meropenem. Prije početka liječenja meropenemom, nužno je provjeriti je li bolesnik ranije imao reakcije preosjetljivosti na beta-laktamske antibiotike.

Ukoliko se razvije teška alergijska reakcija, liječenje treba prekinuti i poduzeti odgovarajuće mjere. Teške kožne nuspojave (SCAR), kao što su Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), toksična epidermalna nekroliza (TEN), reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS), multiformni eritem (EM), akutna generalizirana egzantematozna pustuloza (AGEP) zabilježene su u bolesnika liječenih meropenemom (vidjeti dio 4.8). U slučaju pojave znakova i simptoma koji upućuju na pojavu ovih reakcija, liječenje meropenemom nužno je odmah prekinuti te je potrebno razmotriti zamjensko liječenje.

Kolitis povezan s primjenom antibiotika
Kolitis povezan s 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 posumnjati na navedene dijagnoze u bolesnika kod kojih je prisutan proljev tijekom ili nakon liječenja meropenemom (vidjeti dio 4.8). U tom slučaju treba razmotriti prekid liječenja meropenemom i primjenu specifične terapije za *Clostridioides difficile*. Ne smiju se primjenjivati lijekovi koji inhibiraju peristaltiku.

Napadaji
Tijekom liječenja karbapenemima, uključujući meropenem, rijetko su 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 bolestima jetre: pacijentima s već postojećim poremećajima jetre treba nadzirati funkciju jetre tijekom liječenja meropenemom. Nije potrebna prilagodba doze (vidjeti dio 4.2).

Direktni antiglobulinski test (Coombsov test) serokonverzije
Tijekom liječenja meropenemom može doći do pozitivnih rezultata direktnog ili indirektnog Coombsovog testa.

Istodobna primjena s valproatnom kiselinom/natrijevim valproatom/valpromidom
Ne preporučuje se istovremena primjena meropenema i valproatne kiseline/natrijevog valproata/valpromida (vidjeti dio 4.5).

Pomoćne tvari
Meropenem Kalceks 500 mg: Ovaj lijek sadrži približno 45 mg natrija po bočici, što odgovara 2,25 % maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

HALMED
27 - 11 - 2025
ODOBRENO

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

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 stoga inhibira izlučivanje meropenema putem bubrega, s učinkom produljenja poluvremena eliminacije i povišenja koncentracije meropenema u plazmi. Potreban je oprez, ukoliko se probenecid primjenjuje istovremeno s meropenemom.

Mogući učinak meropenama na vezanje drugih lijekova za proteine u plazmi ili na metabolizam drugih lijekova nije ispitivan. Međutim, vezanje meropenema za proteine u plazmi je toliko nisko da se ne očekuju interakcije s drugim spojevima na temelju ovog mehanizma.

Zabilježeno je sniženje koncentracije valproatne kiseline u krvi od 60-100 % već unutar dva dana od početka istidobne primjene sa karbapenemima. Istodobnu primjenu valproatne kiseline/natrijevog valproata/valpromida s karbapenemima je potrebno izbjegavati zbog brzog natupa i samog opsega ovoga učinka (vidjeti dio 4.4).

Oralni antikoagulansi
Istovremena primjena antibiotika s varfarinom može povećati njegov antikoagulantni učinak. Prijavljeni u brojni slučajevi povećanja antikoagulantnog učinka oralno primjenjenih antikoagulansa, uključujući varfarin, kod bolesnika koji su istodobno primali antibiotike. Rizik od povećanja antikoagulantnog učinka može varirati ovisno o podležećoj infekciji, dobi i općem stanju bolesnika, zato je teško procijeniti utjecaj antibiotika na povećanje INR (međunarodni normalizirani omjer, eng. International Normalised Ratio). Preporučuje se često praćenje INR-a 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 o primjeni meropenema kod trudnica ili su ograničeni.
Ispitivanja na životinjamanisu pokazala izravne ili neizravne štetne učinke u smislu reproduktivne toksičnosti (vidjeti dio 5.3). Kao mjera predostrožnosti, preporučuje se izbjegavati primjenu meropenema u trudnoći.

Dojenje
Zabilježeno je da se male količine meropenema izlučuju u majčino mlijeko. Meropenem se ne bi smijo primjenjivati u dojilja 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 ili radu sa strojevima, potrebno je uzeti u obzir da su nakon uprorabe meropenema prijavljene glavobolja, parestezije i konvulzije.

4.8 Nuspojave

Pregledom 4 872 bolesnika s 5 026 ekspozicija meropenemu , najčešće prijavljene nuspojave povezane s primjenom meropenema bile su proljev (2,3 %), osip (1,4 %), mučnina/povraćanje (1,4 %) i upale na mjestu primjene injekcije (1,1 %). Najčešće prijavljene nuspojave povezane s primjenom meropenema u laboratorijskim pretragama bile su trombocitoza (1,6 %) i povećane vrijednosti enzima jetre (1,5-4,3 %).

HALMED
27 - 11 - 2025
ODOBRENO

Tablični popis nuspojava
U tablici ispod navedene su sve nuspojave prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti: vrlo često (≥ 1/10), često (≥ 1/100 i < 1/10), manje često (≥ 1/1000 i < 1/100), rijetko (≥ 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 4 Nuspojave

Klasifikacija organskih 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	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	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, multiformni eritem (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
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Često	Upala, bol
	Manje često	Tromboflebitis, bol na mjestu primjene injekcije

[1] 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 kod djece na temelju dostupnih ograničenih podataka. Sva zaprimljena izvješća bila su u skladu s događajima 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 se traži da

HALMED
27 - 11 - 2025
ODOBRENO

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

4.9 Predoziranje

Relativno predoziranje moguće je kod bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega, ako se dozu ne prilagodi kao što je opisano u dijelu 4.2. Ograničena iskustva nakon stavljanja lijeka u promet ukazuje na to da ako se pojave nuspojave nakon predoziranja, one su u skladu s profilom nuspojava opisanih u dijelu 4.8, obično su blage po težini i povlače se nakon prekida terapije ili smanjenja doze. Potrebno je razmotriti simptomatsko liječenje.

U pojedinaca s normalnom funkcijom bubrega doći će do brze bubrežne eliminacije (vidjeti dio 5.2). Hemodijalizom se uklanja meropenem i njegov metabolit.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antibakterijski lijekovi za sustavnu primjenu, karbapenemi,
ATK oznaka: J01DH02

Mehanizam djelovanja
Baktericidno djelovanje meropenema temelji se na inhibiciji sinteze stanične stjenke Gram-pozitivnih i Gram-negativnih bakterija vezanjem za proteine koji vežu penicilin (eng. Penicillin-Binding Proteins, PBSs).

Farmakokinetički/farmakodinamički odnos (PK/PD)
Slično drugim beta-laktamskim antibakterijskim lijekovima, utvrđeno je da vrijeme tijekom kojeg koncentracije meropenema premašuju minimalnu inhibitorsku koncentraciju (MIK) (T > MIK) najbolje korelira s djelotvornosti. U nekliničkim modelima meropenem je pokazao aktivnost kada su njegove koncentracije u plazmi bile više od MIK za uzročnike tijekom približno 40 % intervala doziranja. Ciljna vrijednost nije utvrđena klinički.

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

Lokalizirani klasteri infekcija, zbog bakterija rezistentnih na karbapenem, zabilježeni su 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 antibakterijskih lijekova kada mehanizam koji je u podlozi uključuje nepropusnost i/ili efluksnu pumpu.

Granične vrijednosti
Kliničke granične vrijednosti testiranja MIK prema kriterijima Europskog povjerenstva za testiranje osjetljivosti bakterija (eng. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST) navedene su u tablici 5.

Tablica 5 EUCAST kliničke granične vrijednosti MIK za meropenem (2022-01-01, v 12.0)

HALMED
27 - 11 - 2025
ODOBRENO

Organizam	**Osjetljiv (S) (mg/l)**	**Otporan (R) (mg/l)**
Enterobacteriales (koje nisu meningitis)	≤ 2	> 8
Enterobacteriales (meningitis)	≤ 2	> 2
Pseudomonas spp., *P. aeruginosa* (koje nisu meningitis)	≤ 2	> 8
P. aeruginosa (meningitis)	≤ 2	> 2
Acinetobacter spp. (koje nisu meningitis)	≤ 2	> 8
Acinetobacter spp. (meningitis)	≤ 2	> 2
Staphylococcus spp.	napomena[1]	napomena[1]
Enterococcus spp.	--	--
Streptococcus skupine A, B, C, G	napomena[2]	napomena[2]
Streptococcus pneumoniae (koje nisu meningitis)	≤ 2	> 2
Streptococcus pneumoniae (meningitis)	≤ 0,25	> 0,25
Viridans skupina *streptococci*	≤ 2	> 2
Haemophilus influenzae (koje nisu meningitis)	≤ 2	> 2
Haemophilus influenzae (meningitis)	≤ 0,25	> 0,25
Moraxella catarrhalis[3]	≤ 2	> 2
Neisseria gonorrhoeae	nedovoljno dokaza	nedovoljno dokaza
Neisseria meningitidis[3,4]	≤ 0,25	> 0,25
Bacteroides spp.[5]	≤ 1	> 1
Prevotella spp.	≤ 0,25	> 0,25
Fusobacterium necrophorum	≤ 0,03	> 0,03
Clostridium perfringens	≤ 0,125	> 0,125
Cutibacterium acnes	≤ 0,125	> 0,125
Listeria monocytogenes	≤ 0,25	> 0,25
Aerococcus sanguinicola i *urinae*	≤ 0,25	> 0,25
Kingella kingae	≤ 0,03	> 0,03
Achromobacter xylosoxidans	≤ 1	> 4
Vibrio spp.	≤ 0,5	> 0,5
Bacillus spp. (izuzev *B. anthracis*)	≤ 0,25	> 0,25
Burkholderia pseudomallei	≤ 2	> 2
Granične vrijednosti nevezane za bakterijsku vrstu	≤ 2	> 8

[1] Osjetljivost stafilokoka na karbapeneme utvrđuje se iz osjetljivosti na cefoksitin.
[2] Osjetljivost streptokoka skupine A, B, C i G na karbapeneme utvrđuje se iz osjetljivosti na benzilpenicilin.
[3] Rezistentni izolati su vrlo rijetki ili još nisu prijavljeni. Testovi identifikacije i antimikrobne osjetljivosti na svakom takvom izolatu moraju se potvrditi, te se izolat šalje u referentni laboratorij.
[4] Granične vrijednosti za ozbiljne sistemske infekcije *N. meningitidis* (meningitis sa ili bez septikemije) utvrđene su samo za meropenem.
[5] Neki izolati s vrijednosti MIK 1 mg/l mogu biti nositelji gena *cfiA*.

-- = Ne preporučuje se određivati osjetljivost, jer je meropenem loš izbor za liječenje infekcija uzrokovanih navedenim bakterijama. Izolati se mogu prijaviti kao R bez prethodnog ispitivanja.

Prevalencija stečene rezistencije može varirati ovisno o zemljopisnom području i s vremenom za pojedine vrste, te su poželjni lokalni podaci o rezistenciji, osobito kod liječenja teških infekcija. Prema potrebi treba potražiti savjet stručnjaka kada je lokalna prevalencija rezistentnih sojeva takva da je učinkovitost lijeka u barem pojedinih vrsta infekcija upitna.

HALMED
27 - 11 - 2025
ODOBRENO

U sljedećoj tablici je naveden popis patogena temeljen na kliničkom iskustvu i terapijskim smjernicama.

Vrste koje su obično osjetljive

Gram-pozitivni aerobi
Enterococcus faecalis[$]
Staphylococcus aureus (osjetljiv na meticilin)[£]
Staphylococcus spp.(osjetljiv na meticilin) uključujući *Staphylococcus epidermidis*
Streptococcus agalactiae (skupina B)
skupina *Streptococcus milleri* (*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 vrste (uključujući *P. micros, P. anaerobius, P. magnus*)

Gram-negativni anaerobi
Bacteroides caccae
skupina *Bacteroides fragilis*
Prevotella bivia
Prevotella disiens

Vrste kod kojih bi stečena rezistencija mogla predstavljati problem

Gram-pozitivni aerobi
Enterococcus faecium[$†]

Gram-negativni aerobi
Acinetobacter vrste
Burkholderia cepacia
Pseudomonas aeruginosa

Prirođeno rezistentni organizmi

Gram-negativni aerobi
Stenotrophomonas maltophilia
Legionella vrste

Drugi mikroorganizmi

HALMED
27 - 11 - 2025
ODOBRENO

Chlamydophila pneumoniae
Chlamydophila psittaci
Coxiella burnetii
Mycoplasma pneumoniae

[$] Vrste koje pokazuju prirodnu intermedijarnu osjetljivost.
[£] Svi meticilin rezistentni stafilokoki su rezistentni na meropenem.
[†] Stopa rezistencije ≥ 50 % u jednoj ili više zemalja Europske unije.

Maleus i melioidoza: Primjena meropenema u ljudi temelji se na *in vitro* podacima o osjetljivosti *B. mallei* i *B. pseudomallei* te na ograničenim podacima o primjeni u ljudi. Liječnici koji liječe ove bolesti trebaju se držati nacionalnih i/ili internacionalnih smjernica o liječenju maleusa i melioidoze.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Kod zdravih ispitanika srednji poluvijek u plazmi približno je 1 sat; srednji volumen raspodjele približno je 0,25 l/kg (11-27 litara), i srednji klirens 287 ml/min pri 250 mg, opada na 205 ml/min pri 2 g. Doze od 500 mg, 1000 mg i 2000 mg primijenjene infuzijom tijekom 30 minuta postižu srednje vršne koncentracije (C_{max}) od 23, 49 odnosno 115 μg/ml, što odgovara vrijednostima površina ispod krivulje (AUC) od 39,3, 62,3 odnosno 153 μg h/ml. Nakon 5-minutne intravenske infuzije postižu se sljedeće vršne koncentracije (C_{max}) u plazmi: 52 μg/ml za dozu od 500 mg i 112 μg/ml za dozu od 1000 mg. U bolesnika s normalnom bubrežnom funkcijom višekratna primjena svakih 8 sati neće izazvati nakupljanje meropenema.

Ispitivanje s 12 bolesnika koji su liječeni meropenemom od 1000 mg svakih 8 sati nakon kirurškog zahvata zbog intraabdominalne infekcije, pokazalo je usporedive C_{max} i poluvijek s vrijednostima kao i u zdravih ispitanika, ali je volumen raspodjele bio veći i iznosio 27 litara.

Distribucija
Prosječno vezanje meropenema za proteine u plazmi bilo je približno 2 % te je neovisno o koncentraciji. Nakon brze primjene (tijekom 5 minuta ili kraće), farmakokinetika meropenema je bieksponencijalna, što je daleko manje izraženo nakon infuzije u trajanju od 30 minuta. 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 pokazuje smanjenu osjetljivost na hidrolizu humanom dehidropeptidazom-I (DHP-I) u uspordbi s imipenemom, te ne zahtjeva istodobnu primjenu inhibitora DHP-I.

Eliminacija
Meropenem se primarno izlučuje putem bubrega u nepromijenjenom obliku; približno 70 % (50-75 %) doze izluči se u nepromijenjenom obliku tijekom 12 sati. Dodatnih 28 % izlučuje se u obliku mikrobiološki neaktivnog metabolita. Oko 2 % doze izlučuje se fecesom. Izmjereni bubrežni klirensi te učinak probenecida ukazuju da meropenem podliježe i filtraciji i tubularnoj sekreciji.

Insuficijencija bubrega
Oštećenje funkcije bubrega uzrokuje povećanu plazmatsku vrijednost AUC i produljen poluvijek meropenema. U usporedbi sa zdravim ispitanicima (klirens kreatinina > 80 ml/min), AUC se povećava 2,4 puta kod bolesnika s umjerenim oštećenjem (klirens kreatinina 33-74 ml/min), 5 puta kod teškog oštećenja (klirens kreatinina 4-23 ml/min), te 10 puta kod bolesnika na hemodijalizi (klirens kreatinina < 2 ml/min). AUC mikrobiološki neaktivnog metabolita s otvorenim prstenom također se znatno povećao kod bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega. Preporučuje se prilagoditi dozu za bolesnike s umjerenim i teškim oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 4.2). Meropenem se uklanja hemodijalizom, tijekom koje je klirens oko 4 puta veći od klirensa kod anuričnih bolesnika.

HALMED
27 - 11 - 2025
ODOBRENO

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 u bolesnika nisu pokazala značajnije farmakokinetičke razlike u odnosu na zdrave ispitanike s jednakom bubrežnom funkcijom. Populacijski model napravljen prema podacima dobivenih od 79 bolesnika s intraabdominalnom infekcijom ili pneumonijom, 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 infekcijom liječenih dozama od 10, 20 i 40 mg/kg pokazala je vrijednosti C_{max} približne onima kod odraslih nakon primjene doza od 500, 1000 odnosno 2000 mg. Usporedba je pokazala konzistentnu farmakokinetiku između doza i poluvijeka, sličnu onima opaženim kod odraslih, osim u najmlađih ispitanika (< 6 mjeseci, $t_{½}$ 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 mjeseca) i 4,3 ml/min/kg (2-5 mjeseci). Približno 60 % primijenjene doze izlučilo se mokraćom tijekom 12 sati u nepromijenjenom obliku, a preostalih 12 % u obliku metabolita. Koncentracije meropenema u cerebrospinalnoj tekućini (CSF) djece oboljele od meningitisa iznose približno 20 % koncentracije izmjerene u plazmi, iako postoji značajna varijabilnost među pojedinačnim bolesnicima.

Farmakokinetika meropenema u novorođenčadi koji zahtjevaju antiinfektivnu terapiju 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 > MIK za *P. aeruginosa* u 95 % nedonoščadi i 91 % donošene novorođenčadi.

Starije osobe
Farmakokinetička ispitivanja u zdravih starijih ispitanika (65-80 godina) pokazala su smanjenje klirensa iz plazme koje korelira sa smanjenjem klirensa kreatinina uvjetovanog starijom dobi, dok je nebubrežni klirens tek neznatno smanjen. Kod starijih bolesnika ne treba prilagođavati dozu, osim u onih s umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 4.2).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Ispitivanja na životinjama pokazala su da bubrezi dobro podnose meropenem. Histološki dokazi tubularnog bubrežnog oštećenja u miševa i pasa zabilježeni su tijekom semodnevnog ispitivanja samo pri dozama od 2000 mg/kg i višim nakon jednokratne ili višekratne primjene, te u majmuna pri dozi od 500 mg/kg.
Meropenem se obično dobro podnosi od strane središnjeg živčanog sustava. Učinci su zabilježeni u ispitivanjima akutne toksičnosti u glodavaca pri dozama višim od 1000 mg/kg. Pri intravenskoj primjeni meropenema u glodavaca, LD_{50} je veća od 2000 mg/kg.

U ispitivanjima toksičnosti višekratne primjene meropenema u trajanju do 6 mjeseci u pasa opaženi su tek manji učinci, uključujući smanjenje parametara vezanih uz eritrocite.

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

Nema dokaza o povećanoj osjetljivosti na meropenem u mladunčadi u usporedbi s odraslim životinjama. Intravenska formulacija pokazala je dobru podnošljivost u ispitivanju na životinjama.

Jedini metabolit meropenema ima sličan toksikološki profil u ispitivanjima na životinjama.

HALMED
27 - 11 - 2025
ODOBRENO

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

4 godine

Intravenska bolus injekcija
Rekonstituiranu otopinu za intravensku injekciju nužno je primijeniti odmah. Vremenski interval između početka rekonstituiranja i kraja intravenskog injektiranja ne smije premašiti jedan sat.

Intravenska infuzija
Rekonstituiranu otopinu nužno je razrijediti odmah nakon rekonstitucije. Vremenski interval između početka rekonstituiranja i kraja intravenske infuzije ne smije premašiti jedan sat.

Ne zamrzavati rekonstituiranu 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

Prozirna staklena bočica s gumenim čepom od bromobutila, s aluminijskim poklopcem i plastičnom ljubičastom (500 mg)/sivom (1000 mg) „flip-off“ kapicom. Bočice su pakirane u kutiji.

Veličine pakiranja: 1 ili 10 bočica.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Jedna bočica je namijenjena samo za jednokratnu uporabu.
Za pripremu i primjenu otopine treba koristiti standardne aseptičke postupke.

Intravenska bolus injekcija
Meropenem za primjenu intravenskom bolus injekcijom potrebno je rekonstituirati sa sterilnom vodom za injekcije do konačne koncentracije od 50 mg/ml.
Vrijeme rekonstitucije nije duže od 2 minute.

Intravenska infuzija
Za intravensku infuziju, bočice koje sadrže meropenem mogu se rekonstituirati izravno s otopinom natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9 %) za infuziju ili otopinom glukoze 50 mg/ml (5 %) za infuziju i razrijediti s istom otopinom do konačne koncentracije od 1 do 20 mg/ml.

Nakon rekonstitucije
Lijek nakon rekonstitucije je bistra, bezbojna do žuta otopina.

HALMED
27 - 11 - 2025
ODOBRENO

pH otopine nakon rekonstitucije je 7,3 do 8,3.
Otopina se mora protresti prije primjene. Nužno je vizualno pregledati otopinu zbog čestica i promjene boje prije primjene. Samo bistra, bezbojna do žuta otopina, bez čestica smije se primijeniti.

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

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

AS KALCEKS
Krustpils iela 71E, Rīga, LV-1057, Latvija
Tel: +371 67083320
E-mail: kalceks@kalceks.lv

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

Meropenem Kalceks 500 mg prašak za otopinu za injekciju/infuziju: HR-H-634523643
Meropenem Kalceks 1000 mg prašak za otopinu za injekciju/infuziju: HR-H-691588802

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 31.01.2023.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

08/2025

HALMED
27 - 11 - 2025
ODOBRENO