SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Meropenem Qilu 1000 mg prašak za otopinu za injekciju/infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica sadrži 1 g meropenema (u obliku meropenema trihidrata).

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

90 mg (4 mmol) natrija po bočici.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za otopinu za injekciju/infuziju.
Bijeli do blijedo žuti kristalni prašak.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

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

• teške upale pluća, uključujući upalu pluća povezanu s hospitalizacijom i strojnom ventilacijom
• bronhopulmonalnih infekcija u cističnoj fibrozi
• kompliciranе infekcije urinarnog trakta
• kompliciranе intraabdominalne infekcije
• intrapartalnih i postpartalnih infekcija
• kompliciranih infekcija kože i mekog tkiva
• akutnog bakterijskog meningitisa

Meropenem Qilu može se upotrebljavati u liječenju neutropeničnih bolesnika s vrućicom za koju se sumnja da je uzrokovana bakterijskom infekcijom.

Liječenje bolesnika s bakterijemijom koja se javlja uz bilo koju od gore navedenih infekcija ili se sumnja da je povezana s nekom od njih.

Treba razmotriti službene smjernice o prikladnoj uporabi antibakterijskih lijekova.

HALMED
04 - 05 - 2026
ODOBRENO

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

U tablicama u nastavku navedene su opće preporuke za doziranje.

Pri određivanju doze meropenema za primjenu i trajanja liječenja treba uzeti u obzir vrstu infekcije koja se liječi, uključujući njenu ozbiljnost i klinički odgovor.

Doza do 2 g tri puta dnevno za odrasle i adolescente i doza do 40 mg/kg tri puta dnevno za djecu mogu biti osobito prikladne za liječenje nekih vrsta infekcija, poput infekcija uzrokovanih manje osjetljivim bakterijskim vrstama (primjerice *Enterobacterales, Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter spp*.) ili vrlo teških infekcija.

Dodatna razmatranja o doziranju potrebna su pri liječenju bolesnika s insuficijencijom bubrega (vidjeti dalje u nastavku).

Odrasli i adolescenti

Infekcija	Doza koju treba primjenjivati svakih 8 sati
Teška upala pluća, uključujući upalu pluća povezanu s hospitalizacijom i strojnom ventilacijom	500 mg ili 1 g
Bronhopulmonalne infekcije u cističnoj fibrozi	2 g
Komplicirane infekcije urinarnog trakta	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 mekog tkiva	500 mg ili 1 g
Akutni bakterijski meningitis	2 g
Liječenje febrilnih neutropeničnih bolesnika	1 g

Meropenem se obično daje intravenskom infuzijom tijekom otprilike 15 do 30 minuta (vidjeti dijelove 6.2, 6.3 i 6.6).

Alternativno, doze meropenema do 1 g mogu se dati u obliku intravenske bolus injekcije tijekom otprilike 5 minuta. Dostupni su ograničeni podaci o sigurnosti koji podržavaju primjenu doze od 2000 mg u obliku intravenske bolus injekcije kod odraslih.

Oštećenje funkcije bubrega
Dozu za odrasle i adolescente treba prilagoditi kad je klirens kreatinina manji od 51 ml/min kako je to prikazano u nastavku. Postoje ograničeni podaci koji podržavaju primjenu prilagodbi tih doza za jediničnu dozu od 2 g.

Klirens kreatinina (ml/min)	**Doza (na temelju "jedinične" doze raspona od 500 mg ili 1 g ili 2 g,**	**Učestalost**

HALMED
04 - 05 - 2026
ODOBRENO

	vidjeti prethodnu tablicu)	
26-50	Jedna jedinična doza	svakih 12 sati
10-25	Pola jedinične doze	svakih 12 sati
< 10	Pola jedinične doze	svaka 24 sata

Meropenem se eliminira iz organizma hemodijalizom i hemofiltracijom. Potrebnu dozu treba primijeniti nakon dovršetka ciklusa hemodijalize.

Nema utvrđenih preporuka za dozu za bolesnike koji primaju peritonealnu dijalizu.

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.4).

Doziranje u starijih bolesnika

Nije potrebna prilagodba doze za starije bolesnike s normalnom funkcijom bubrega ili vrijednostima klirensa kreatinina iznad 50 ml/min.

Pedijatrijska populacija:
Djeca mlađa od 3 mjeseca
Sigurnost i djelotvornost meropenema u djece mlađe od 3 mjeseca nije utvrđena te optimalni režim doziranja nije identificiran. Međutim, ograničeni farmakokinetički podaci ukazuju da bi 20 mg/kg svakih 8 sati mogao biti odgovarajući režim (vidjeti dio 5.2).

Djeca od 3 mjeseca do 11 godina te do 50 kg tjelesne težine
Preporučeni režimi doziranja prikazani su u tablici u nastavku:

Infekcija	Doza koju treba primjenjivati svakih 8 sati
Teška upala pluća, uključujući upalu pluća povezanu s hospitalizacijom i strojnom ventilacijom	10 ili 20 mg/kg
Bronhopulmonalne infekcije u cističnoj fibrozi	40 mg/kg
Kompliciranе infekcije urinarnog trakta	10 ili 20 mg/kg
Kompliciranе intraabdominalne infekcije	10 ili 20 mg/kg
Kompliciranе infekcije kože i mekog tkiva	10 ili 20 mg/kg
Akutni bakterijski meningitis	40 mg/kg
Liječenje febrilnih neutropeničnih bolesnika	20 mg/kg

Djeca teža od 50 kg tjelesne težine
Potrebno je primijeniti dozu za odrasle.
Nema iskustva u djece s oštećenjem funkcije bubrega.

Način primjene

HALMED
04 - 05 - 2026
ODOBRENO

Za intravensku primjenu.
Nakon rekonstitucije/razrjeđivanja, Meropenem Qilu se obično daje intravenskom infuzijom tijekom otprilike 15 do 30 minuta (vidjeti dijelove 6.2, 6.3 i 6.6). Alternativno, doze meropenema do 20 mg/kg mogu se dati u obliku intravenskog bolusa tijekom otprilike 5 minuta. Dostupni su ograničeni podaci o sigurnosti koji podržavaju primjenu doze od 40 mg/kg u obliku intravenske bolus injekcije kod djece

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 drugi antibiotik iz skupine karbapenema.

Teška preosjetljivost (na primjer anafilaktička reakcija, teška kožna reakcija) na bilo koju drugu vrstu beta-laktamskih antibiotika (na primjer penicilina ili cefalosporina).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Prilikom odabira meropenema za liječenje pojedinog bolesnika treba uzeti u obzir prikladnost uporabe antibiotika iz skupine karbapenema na temelju čimbenika kao što su težina infekcije, prevalencija rezistencije na druge prikladne antibiotike i rizik od rezistencije bakterije na karbapenem.

Rezistencija na *Enterobacterales*, *Pseudomonas aeruginosa* i *Acinetobacter* spp.
Rezistencija na peneme bakterija *Enterobacterales, Pseudomonas aeruginosa i Acinetobacter spp.* varira unutar Europske unije. Propisivačima se savjetuje da uzmu u obzir lokalnu prevalenciju rezistencije ovih bakterija na peneme.

Reakcije preosjetljivosti
Kao što je slučaj sa svim beta-laktamskim antibioticima, zabilježene su ozbiljne, i u nekim slučajevima fatalne, reakcije preosjetljivosti (vidjeti dijelove 4.3 i 4.8).

Bolesnici koji u anamnezi imaju preosjetljivost na karbapeneme, peniciline ili druge beta-laktamske antibiotike mogu također biti preosjetljivi na meropenem. Prije početka terapije meropenemom, treba pažljivo ispitati prethodne reakcije preosjetljivosti na beta-laktamske antibiotike.

Ako se javi teška alergijska reakcija, treba prekinuti primjenu lijeka i poduzeti odgovarajuće mjere.

Teške kožne nuspojave (SCAR), kao što su Steven-Johnsonov sindrom (SJS), toksična epidermalna nekroliza (TEN), reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS), multiformni eritrem (EM) i akutna generalizirana egzantematska pustuloza (AGEP) zabilježeni su kod bolesnika koji su primali meropenem (vidjeti dio 4.8). Ako se pojave znakovi i simptomi koji ukazuju na ove reakcije, potrebno je odmah zaustaviti liječenje meropenemom i razmotriti alternativno liječenje.

S ostalim beta-laktamskim antibioticima prijavljene su reakcije preosjetljivosti koje su uznapredovale do Kounisova sindroma (akutnog alergijskog spazma koronarnih arterija koji može uzrokovati infarkt miokarda, vidjeti dio 4.8).

HALMED
04 - 05 - 2026
ODOBRENO

Rabdomioliza
Rabdomioliza je prijavljena s upotrebom meropenema. Ako se pojave znakovi ili simptomi rabdomiolize, potrebno je prekinuti primjenu meropenema i uključiti odgovarajuću terapiju (vidjeti dio 4.8).

Kolitis povezan s antibioticima

Kolitis povezan s antibioticima i pseudomembranozni kolitis zabilježeni su s gotovo svim antibioticima, uključujući meropenem, a po težini mogu biti blagi do opasni po život. Stoga je važno uzeti u obzir ovu dijagnozu kod bolesnika koji imaju dijareju za vrijeme ili nakon primjene meropenema (vidjeti dio 4.8).

Treba razmotriti prekid terapije meropenemom i primjenu specifičnog liječenja protiv *Clostridioides difficile.* Ne smiju se davati lijekovi koji inhibiraju peristaltiku.

Napadaji

Ponekad su tijekom liječenja karpabenemima, uključujući meropenem, zabilježeni napadaji (vidjeti dio 4.8).

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

Tijekom liječenja meropenemom potrebno je pažljivo pratiti funkciju jetre zbog rizika 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 bolestima jetre: bolesnicima 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 se razviti pozitivan direktni ili indirektni Coombsov test.

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

Meropenem Qilu sadrži natrij.

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.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena posebna ispitivanja interakcija s lijekovima osim probenecida.

Probenecid se natječe s meropenemom za aktivno tubularno lučenje i tako inhibira bubrežno izlučivanje meropenema s učinkom povećanja poluvijeka eliminacije i koncentracije meropenema u plazmi. Potreban je oprez ako se probenecid daje istodobno s meropenemom.

Potencijalni učinak meropenema na vezanje drugih lijekova na proteine ili metabolizam nije ispitivan. Međutim, vezanje na proteine je toliko nisko da se ne bi mogle očekivati interakcije s drugim spojevima

HALMED
04 - 05 - 2026
ODOBRENO

na temelju ovog mehanizma.

Zabilježeno je smanjenje razine valproatne kiseline u krvi kada se daje istodobno s karbapenemima, što rezultira smanjenjem razine valproatne kiseline za 60 – 100 % za otprilike dva dana. Zbog brzog nastupa i opsega smanjenja razine, ne preporuča se istodobna primjena valproatne kiseline/natrijevog valproata/valpromida s karbapenemima i stoga se treba izbjegavati (vidjeti dio 4.4).

Oralni antikoagulansi
Istodobna primjena antibiotika s varfarinom može pojačati njegov antikoagulantni učinak. Postoje mnoga izvješća o povećanju antikoagulantnih učinaka oralno primijenjenih antikoagulansa, uključujući varfarin u bolesnika koji istodobno primaju antibiotike. Rizik se može razlikovati ovisno o podležećoj infekciji, dobi i općem stanju bolesnika, stoga je teško procijeniti utjecaj antibiotika na povećanje INR-a (engl. *International Normalised Ratio*). Preporuča se često praćenje INR-a tijekom i neposredno nakon istodobne primjene antibiotika s oralnim antikoagulansom.

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 se ne smije primjenjivati kod dojilja, 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 ili rada sa strojevima treba uzeti u obzir da su tijekom primjene meropenema zabilježeni glavobolja, parestezije i konvulzije.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Pregledom 4872 bolesnika sa sveukupno 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 upala na mjestu injekcije (1,1 %). Najčešće zabilježeni štetni događaji kod laboratorijskih pretraga povezani s meropenemom bili su trombocitoza (1,6 %) i povećani jetreni enzimi (1,5 – 4,3 %).

HALMED
04 - 05 - 2026
ODOBRENO

Tablični prikaz nuspojava

U tablici u nastavku nuspojave su navedene 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 prema padajućoj ozbiljnosti.

Tablica 1

Klasifikacija organskog sustava	**Učestalost**	**Nuspojava**
Infekcije i infestacije	Manje često	Oralna i vaginalna kandidijaza
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Često	Trombocitopenija
	Manje često	Agranulocitoza, hemolitička anemija, trombocitopenija, neutropenija, leukopenija, eozinofilija
Poremećaji imunološkog sustava	Manje često	Anafilaksija (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4), angioedem
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, bol u abdomenu, povraćanje, mučnina
	Manje često	Kolitis povezan s antibioticima (vidjeti dio 4.4)
Poremećaji jetre i žuči	Često	Povećane transaminaze, povećane vrijednosti alkalne fosfataze u krvi, povećane vrijednosti laktat dehidrogenaze u krvi
	Manje često	Povećane vrijednosti bilirubina u krvi, Oštećenje jetre uzrokovano lijekom*
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Često	Osip, pruritus
	Manje često	Toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom, multiformni eritem (vidjeti dio 4.4), urtikarija
	Nepoznato	Reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS), akutna generalizirana egzantematozna pustuloza (vidjeti dio 4.4)
Poremećaji mišićno-koštanog i vezivnog tkiva	Nepoznato	Rabdomioliza

HALMED
04 - 05 - 2026
ODOBRENO

Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Manje često	Povećane vrijednosti kreatinina u krvi, povećane vrijednosti uree u krvi
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Često	Upala, bol
	Manje često	Tromboflebitis, bol na mjestu primjene

* DILI uključuje hepatitis i zatajenje jetre.

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

Pedijatrijska populacija
Meropenem Qilu odobren je za primjenu u djece starije od 3 mjeseca. Nema dokaza o povećanom riziku od bilo kakvih nuspojava kod djece na temelju ograničenih dostupnih podataka. Sva zaprimljena izvješća bila su u skladu s događajima primijećenim 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 prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

Relativno predoziranje moguće je u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega ako doza nije prilagođena kako je opisano u dijelu 4.2. Ograničeno iskustvo nakon stavljanja lijeka u promet ukazuje na to da ako se nakon predoziranja pojave nuspojave, one su u skladu s profilom nuspojava opisanim u dijelu 4.8, općenito su blage i nestaju nakon prekida liječenja ili smanjenja doze. Potrebno je razmotriti simptomatsko liječenje.

U osoba s normalnom funkcijom bubrega, doći će do brze eliminacije 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 vezujući se na proteine koji vežu penicilin (PBP).

Farmakokinetički/farmakodinamički odnos (PK/PD)
Slično kao i kod drugih beta-laktamskih antibiotika, utvrđeno je da je djelotvornost meropenema

HALMED
04 - 05 - 2026
ODOBRENO

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 primjene doza. U kliničkim uvjetima ta ciljna vrijednost nije utvrđena.

Mehanizam 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 komponenata efluksne pumpe i (4) proizvodnje beta-laktamaza koje mogu hidrolizirati karbapeneme.

U Europskoj uniji zabilježene su lokalizirani klasteri infekcija zbog bakterija rezistentnih na karbapenem.

Nema ciljne ukrižene rezistencije između meropenema i lijekova iz skupine kinolona, aminoglikozida, makrolida i tetraciklina. Međutim, bakterije mogu pokazivati rezistentnost na više od jedne skupine antibiotika kada uključeni mehanizmi uključuju 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 odabrane vrste može se razlikovati ovisno o zemljopisnom području i tijekom vremena, a poželjni su lokalni podaci o rezistenciji, posebno prilikom liječenja teških infekcija. Prema potrebi treba potražiti savjet stručnjaka kada je lokalna prevalencija rezistencije takva da je korisnost lijeka kod nekih vrsta infekcija upitna.

Tablica navedenih patogena u nastavku izvedena je iz kliničkog iskustva i terapijskih smjernica.

Uobičajeno osjetljive vrste

Gram-pozitivni aerobi
Enterococcus faecalis[$]
Staphylococcus aureus (osjetljiv na meticilin)[£]
Staphylococcus spp. (osjetljiv na meticilin) uključujući *Staphylococcus epidermidis*
Streptococcus agalactiae (skupina B)
Streptococcus milleri skupina (*S. anginosus, S. constellatus* te *S. intermedius*)
Streptococcus pneumoniae
Streptococcus pyogenes (skupina A)

Gram-negativni aerobi
Citrobacter freundii
Citrobacter koseri
Enterobacter aerogenes
Enterobacter cloacae
Escherichia coli

HALMED
04 - 05 - 2026
ODOBRENO

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 skupina
Prevotella bivia
Prevotella disiens

Vrste kod kojih stečena rezistencija može predstavljati problem

Gram-pozitivni aerobi
Enterococcus faecium[$†]

Gram-negativni aerobi
Acinetobacter vrste
Burkholderia cepacia
Pseudomonas aeruginosa

Inherentno 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 rezistentni su na meropenem
[†] Stopa rezistencije ≥ 50 % u jednoj ili više država članica EU-a

Sakagija 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

HALMED
04 - 05 - 2026
ODOBRENO

trebali bi se držati nacionalnih i/ili međunarodnih konsenzusom usvojenih smjernica za liječenje sakagije i melioidoze.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija
U zdravih ispitanika prosječni poluvijek u plazmi je približno 1 sat; srednji volumen raspodjele je približno 0,25 l/kg (11 – 27 l), a srednji klirens je 287 ml/min pri 250 mg i pada na 205 ml/min pri 2 g. Doze od 500, 1000 i 2000 mg primijenjene infuzijom tijekom 30 minuta daju srednje vrijednosti C_{max} od približno 23, 49 i 115 µg/ml, odgovarajuće vrijednosti AUC su 39,3, 62,3 i 153 µg.h/ml. Nakon 5-minutne 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 funkcijom bubrega 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 dobrovoljaca, ali je volumen raspodjele bio veći, tj. 27 l.

Distribucija
Prosječno vezanje meropenema za proteine u plazmi bilo je približno 2 % i neovisno o koncentraciji. Nakon brze intravenske primjene (tijekom 5 minuta ili kraće), farmakokinetika meropenema je biekspонencijalna, što je daleko manje izraženo nakon 30-minutne infuzije. Meropenem dobro prodire u brojne 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 odnosu na imipenem te ne zahtijeva istodobnu primjenu inhibitora DHP-I.

Eliminacija
Meropenem se primarno izlučuje nepromijenjen putem bubrega, približno 70 % (50 – 75 %) doze izluči se 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 ukazuje 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 produljuje vrijeme poluvijeka meropenema. Kod bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (CrCL (klirens kreatinina) 33 – 74 ml/min) AUC se povećala 2,4 puta, kod teškog oštećenja funkcije bubrega (CrCL 4 – 23 ml/min) AUC se povećala 5 puta, a kod bolesnika na hemodijalizi (CrCL < 2 ml/min) 10 puta u usporedbi sa zdravim ispitanicima (CrCL > 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

HALMED
04 - 05 - 2026
ODOBRENO

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, pokazao je ovisnost središnjeg 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 kod odraslih bolesnika nakon primjene doza od 500, 1000 i 2000 mg. Usporedba je pokazala konzistentnu farmakokinetiku između doza i poluvremena sličnu onima opaženim u odraslih kod svih 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 godina), 5,3 ml/min/kg (6 – 23 mjeseca) i 4,3 ml/min/kg (2 – 5 mjeseci). Približno 60 % primijenjene doze se izlučilo mokraćom tijekom 12 sati kao meropenem, 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 vrijednosti kod pojedinačnih bolesnika značajno razlikuju.

Farmakokinetika meropenema u novorođenčadi koja zahtijeva 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 doza od 20 mg/kg svakih 8 sati postiže 60 % T > MIC za *P. aeruginosa* kod 95 % nedonoščadi i 91 % donesene 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 životnom dobi, dok je nebubrežni klirens tek neznatno smanjen. Zbog toga u starijih bolesnika ne treba prilagođavati dozu meropenema, osim kod onih s umjereno ili teško oštećenom funkcijom bubrega (vidjeti dio 4.2).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Ispitivanja na životinjama pokazala su da bubrezi dobro podnose meropenem. Histološki dokazi renalnog tubularnog oštećenja su zabilježeni kod miševa i pasa samo pri dozama od 2000 mg/kg i višim nakon jednokratne ili višekratne 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 u glodavaca, LD_{50} je veća od 2000 mg/kg.

U ispitivanjima s ponovljenim dozama kod pasa u trajanju do 6 mjeseci, zabilježeni su tek manji učinci, uključujući sniženje parametara vezanih uz eritrocite.

HALMED
04 - 05 - 2026
ODOBRENO

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, te kod majmuna do 360 mg/kg.

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

Jedini metabolit meropenema ima 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

3 godine

Nakon rekonstitucije i razrjeđivanja:

Primjena intravenske bolus injekcije
Otopina za bolus injekciju priprema se otapanjem praška u vodi za injekcije do konačne koncentracije od 50 mg/ml.

Rekonstituiranu otopinu lijeka u vodi za injekcije treba odmah upotrijebiti.

Primjena intravenske infuzije
Otopina za infuziju priprema se otapanjem praška ili u otopini natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9%) za infuziju ili u otopini glukoze 50 mg/ml (5%) za infuziju do konačne koncentracije od 1 do 20 mg/ml.

Rekonstituiranu otopina lijeka u otopini za infuziju natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9%) treba odmah upotrijebiti. Vremenski interval između početka rekonstitucije i kraja intravenske infuzije ne smije premašiti jedan sat.

Rekonstituiranu otopinu lijeka u otopini glukoze 50 mg/ml (5%) treba odmah upotrijebiti.

Ne zamrzavati rekonstituiranu otopinu.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

HALMED
04 - 05 - 2026
ODOBRENO

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

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Staklena (tip I) bočica od 30 ml s čepom od butilne gume zatvorena aluminijskom polipropilenskom kapicom.

Lijek je dostupan u veličinama pakiranja od 1 ili 10 bočica.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Injekcija
Meropenem koji se koristi za intravensku bolus injekciju treba rekonstituirati sterilnom vodom za injekcije.

Infuzija
Za intravensku infuziju potrebno je izravno otopiti sadržaj bočica meropenema s 0,9%-tnom (9 mg/ml) otopinom natrijevog klorida ili 5%-tnom (50 mg/ml) otopinom glukoze za infuziju.

Svaka bočica je samo za jednokratnu upotrebu.

Potrebno je koristiti standardnu aseptičku tehniku za pripremu i primjenu otopine.

Otopinu treba protresti prije uporabe.

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

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

QILU PHARMA SPAIN S.L.
Paseo de la Castellana 40
planta 8, 28046 - Madrid
Španjolska

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-871429230

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

15.12.2022. / -

HALMED
04 - 05 - 2026
ODOBRENO

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

21.04.2026.

HALMED
04 - 05 - 2026
ODOBRENO