

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

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

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Meropenem Sandoz 500 mg prašak za otopinu za injekciju/infuziju

Svaka bočica sadrži 570,4 mg meropenem trihidrata što odgovara 500 mg bezvodnog meropenema.

Meropenem Sandoz 1000 mg prašak za otopinu za injekciju/infuziju

Svaka bočica sadrži 1140,8 mg meropenem trihidrata što odgovara 1000 mg bezvodnog meropenema.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

Svaka bočica od 500 mg sadrži 45 mg natrija.

Svaka bočica od 1000 mg sadrži 90 mg natrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za otopinu za injekciju/infuziju.

Bijeli do svijetložuti kristalini prašak.

Osmolalnost 275 - 441 mOSm/kg.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

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

- teške pneumonije uključujući bolničke pneumonije i pneumonije povezane s korištenjem mehaničke ventilacije
- bronhopulmonalne infekcije kod oboljelih od cistične fibroze
- komplicirane infekcije mokraćnog sustava
- komplicirane intraabdominalne infekcije
- intraportalne i postpartalne infekcije
- komplicirane infekcije kože i mekih tkiva
- akutnog bakterijskog meningitisa

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

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

Potrebno je razmotriti službene smjernice o odgovarajućoj primjeni antibakterijskih lijekova.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

U tablicama u nastavku navedene su opće preporuke za doziranje.

Prilikom odabira doze meropenema i trajanja liječenja potrebno je uzeti u obzir vrstu infekcije koja se liječi, njenu težinu i klinički odgovor bolesnika.

Doze do 2000 mg tri puta dnevno kod odraslih i adolescenata, te doze do 40 mg/kg tri puta dnevno kod djece, mogu biti prikladne u liječenju nekih vrsta infekcija, kao što su infekcije koje su uzrokovane s manje osjetljivim bakterijskim vrstama (npr. *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*) ili kod vrlo teških infekcija.

Dozu je potrebno prilagoditi pri liječenju bolesnika s bubrežnom insuficijencijom (vidjeti niže).

Odrasli i adolescenti

Infekcija	Doziranje svakih 8 sati
Teške pneumonije uključujući bolničke pneumonije i pneumonije povezane s korištenjem mehaničke ventilacije	500 mg ili 1000 mg
Bronhopulmonalne infekcije u oboljelih od cistične fibroze	2000 mg
Komplicirane infekcije mokraćnog sustava	500 mg ili 1000 mg
Komplicirane intraabdominalne infekcije	500 mg ili 1000 mg
Intrapartalne i postpartalne infekcije	500 mg ili 1000 mg
Komplicirane infekcije kože i mekih tkiva	500 mg ili 1000 mg
Akutni bakterijski meningitis	2000 mg
Primjena u bolesnika s febrilnom neutropenijom	1000 mg

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

Alternativno, doze do 1000 mg mogu se primijeniti u obliku intravenskog bolusa u trajanju od približno 5 minuta. Dostupni su ograničeni podaci o sigurnosti primjene koji bi podržali primjenu doza od 2000 mg u obliku intravenskih bolusa u odraslih bolesnika.

Oštećenje funkcije bubrega

U odraslih bolesnika i adolescenata s klirensom kreatinina manjim od 51 ml/min potrebno je prilagoditi dozu kako je niže navedeno. Dostupni su ograničeni podaci koji bi podržali primjenu ovih prilagođenih doza za jediničnu dozu od 2000 mg.

Klirens kreatinina (ml/min)	Doza (na temelju jediničnih doza od 500 mg, 1000 mg ili 2000 mg, 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 primijeniti nakon završetka hemodijalize.

Ne postoje preporuke za doziranje meropenema u bolesnika na peritonealnoj dijalizi.

Oštećenje funkcije jetre

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

Stariji bolesnici

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

Pedijatrijska populacija

Djeca mlađa od 3 mjeseca

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

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

Preporučeni režimi doziranja su navedeni u dolje navedenoj tablici:

Infekcija	Doziranje svakih 8 sati
Teške pneumonije uključujući bolničke pneumonije i pneumonije povezane s korištenjem mehaničke ventilacije	10 ili 20 mg/kg
Bronhopulmonalne infekcije kod 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 u bolesnika s febrilnom neutropenijom	20 mg/kg

Djeca iznad 50 kg tjelesne težine

Primjenjuje se doze za odrasle.

Nema iskustva u liječenju djece s oštećenjem funkcije bubrega.

Način primjene

Meropenem se obično daje kao intravenska infuzija u trajanju od 15 – 30 minuta (vidjeti dijelove 6.2, 6.3 i 6.6). Alternativno, doze do 20 mg/kg se mogu primijeniti u obliku intravenskog bolusa u trajanju od približno 5 minuta. Dostupni su ograničeni podaci o sigurnosti, koji bi podržali primjenu doza od 40 mg/kg u obliku intravenskog bolusa kod djece.

Za upute o rekonstituciji 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, teška kožna reakcija) na bilo koji drugi beta-laktamski antibiotik (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, prevalencija otpornosti na druge odgovarajuće antibiotike i riziku od rezistencije bakterije na karbapeneme.

Rezistencija *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter spp*

Rezistencija *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 beta-laktamskih antibiotika zabilježene su ozbiljne reakcije preosjetljivosti, u nekim slučajevima sa smrtnim ishodom (vidjeti dijelove 4.3 i 4.8).

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

Ukoliko se razvije teška alergijska reakcija, liječenje treba prekinuti te poduzeti odgovarajuće mjere.

Teške kožne nuspojave (SCAR), kao što su Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), toksična epidermalna nekroliza (TEN), reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS), multififormni 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 primijenu specifične terapije za *Clostridium difficile*. Ne smiju se primjenjivati lijekovi koji inhibiraju peristaltiku.

Konvulzije

Tijekom liječenja karbapenemima, uključujući meropenem, rijetko su zabilježeni slučajevi napadaja (vidjeti dio 4.8).

Praćenje funkcije jetre

Zbog rizika od razvoja hepatotoksičnosti (poremećaj funkcije jetre s kolestazom i citolizom) potrebno je pažljivo nadzirati funkciju jetre tijekom liječenja meropenemom (vidjeti dio 4.8).

Primjena kod bolesnika s bolestima jetre: kod bolesnika s već postojećim poremećajima jetre treba nadzirati funkciju jetre tijekom liječenja meropenemom. Nije potrebna prilagodba doze (vidjeti dio 4.2).

Direktni antiglobulinski test (Coombs test) - serokonverzija

Može se razviti pozitivni direktni ili indirektni Coombsov test tijekom liječenja meropenemom.

Istodobna primjena s valproatnom kiselinom/natrijevim valproatom/valpromidom

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

Meropenem Sandoz 500 mg sadrži natrij.

Ovaj lijek sadrži približno 45 mg natrija po dozi od 500 mg, što odgovara 2,25% maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

Meropenem Sandoz 1000 mg sadrži natrij.

Ovaj lijek sadrži približno 90 mg natrija po dozi od 1000 mg, 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 tako inhibira njegovo izlučivanje putem bubrega, s učinkom produljenja poluvremena eliminacije i povišenja koncentracije meropenema u plazmi. Potreban je oprez kod istodobne primjene probenecida i meropenema.

Mogući učinci meropenema na vezanje drugih lijekova za bjelančevine u plazmi ili na metabolizam drugih lijekova nisu ispitivani. Međutim, vezanje meropenema za bjelančevine u plazmi je toliko nisko da se ne očekuju interakcije s drugim tvarima na temelju ovog mehanizma.

Zabilježeno je sniženje razine valproatne kiseline u krvi od 60-100% već unutar dva dana od početka istodobne primjene s karbapenemima. Istovremenu primjenu valproatne kiseline/natrij valproata/valpromida s karbapenemima potrebno je izbjegavati zbog brzog nastupa i samog opsega ovog učinka (vidjeti dio 4.4).

Oralni antikoagulansi

Istodobna primjena antibiotika i varfarina može pojačati njegove antikoagulantne učinke. Prijavljeni su slučajevi povećanja antikoagulantnog učinka oralno primijenjenih antikoagulansa, uključujući varfarin, u bolesnika koji su istovremeno dobivali antibiotike. Rizik može varirati ovisno o podležućoj infekciji, dobi i općem stanju bolesnika, stoga je teško procijeniti utjecaj antibiotika na povećanje INR-a (engl. *International Normalised Ratio*). Preporuča se češće praćenje INR-a tijekom i neposredno nakon istovremene primjene antibiotika i oralnih antikoagulansa.

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

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

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

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

Dojenje

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

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima

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

4.8. Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

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

Tablični prikaz rizika od nuspojava

U tablici ispod navedene su 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 ($\geq 1/10000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

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

Tablica 1

Klasifikacija organskog sustava	Učestalost	Nuspojava
Infekcije i infestacije	Manje često	oralna i vaginalna kandidijaza
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Često	thrombocitemija
	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

Poremećaji kože i potkožnog tkiva		razina alkalne fosfataze u krvi, povišena razina laktat dehidrogenaze u krvi
	Manje često	povišenje razine bilirubina u krvi
	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 sistemskim simptomima (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

Pedijatrijska populacija

Meropenem Sandoz je odobren za primjenu u djece starije od 3 mjeseca. Nema dokaza o povećanom riziku od bilo koje nuspojave kod djece na temelju dostupnih ograničenih podataka. Sve zaprimljene prijave bile su u skladu s onima prijavljenim u odraslih bolesnika.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

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

4.9. Predoziranje

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

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

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: lijekovi 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 vezanjem na proteine koji vežu penicilin (PBP, od engl. *Penicillin-Binding Proteins*).

Odnos farmakokinetičkih i farmakodinamičkih svojstava (PK/PD)

Slično kao i kod drugih beta-laktamskih antibiotika, utvrđeno je da je vrijeme tijekom kojeg koncentracije meropenema premašuju minimalnu inhibitorску koncentraciju MIK ($T > MIC$) najbolje korelira s djelotvornosti. U nekliničkim modelima meropenem je pokazao aktivnost kada su njegove koncentracije u plazmi bile više od MIK uzročnika 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 i (4) proizvodnje beta-laktamaza koje mogu hidrolizirati karbapeneme.

Lokalizirani klasteri infekcija uzrokovanih bakterijama rezistentnih na karbapeneme su zabilježeni u Europskoj Uniji.

Nema ciljane ukrižene 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 nepropusnost i/ili efluksnu pumpu(e).

Granične vrijednosti

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

EUCAST kliničke granične vrijednosti MIK za meropenem (2023-01, v. 13.0)

Mikroorganizam	Osjetljivost (S) (mg/l)	Otporan (R) (mg/l)
<i>Enterobacterales</i>		
Indikacije koje nisu meningitis	≤ 2	> 8
Meningitis	≤ 2	> 2
<i>Pseudomonas</i> spp.		
Indikacije koje nisu meningitis,	≤ 2	> 8
<i>P. aeruginosa</i>		
Indikacije koje nisu meningitis,		
<i>Pseudomonas</i> koji nije <i>P. aeruginosa</i>	≤ 2	> 8
Meningitis, <i>P. aeruginosa</i>	≤ 2	> 2
<i>Acinetobacter</i> spp.		
Indikacije koje nisu meningitis	≤ 2	> 8
Meningitis	≤ 2	> 2
<i>Streptococcus</i> skupine A, B, C, G	napomena ⁵	napomena ⁵
<i>Streptococcus pneumoniae</i>		
Indikacije koje nisu meningitis	≤ 2	> 2
Meningitis	$\leq 0,25$	$> 0,25$
<i>Viridans</i> skupina <i>streptococci</i>	≤ 2	> 2
<i>Staphylococcus</i> spp.	napomena ²	napomena ²
<i>Haemophilus influenzae</i>		
Indikacije koje nisu meningitis	≤ 2	> 2

Meningitis	$\leq 0,25$	$> 0,25$
<i>Moraxella catarrhalis</i> ¹	≤ 2	> 2
<i>Neisseria meningitidis</i> Sve indikacije ^{1,3}	$\leq 0,25$	$> 0,25$
Anaerobne bakterije		
<i>Bacteroides spp.</i> ⁴	≤ 1	> 1
<i>Prevotella spp.</i>	$\leq 0,25$	$> 0,25$
<i>Fusobacterium necrophorum</i>	$\leq 0,03$	$> 0,03$
<i>Clostridium perfringens</i>	$\leq 0,125$	$> 0,125$
<i>Cutibacterium acnes</i>	$\leq 0,125$	$> 0,125$
<i>Listeria monocytogenes</i> (sve indikacije)	$\leq 0,25$	$> 0,25$
<i>Aerococcus</i>	$\leq 0,25$	$> 0,25$
<i>Kingella kingae</i>	$\leq 0,03$	$> 0,03$
<i>Achromobacter xylosoxidans</i>	≤ 1	> 4
<i>Vibrio spp.</i>	$\leq 0,5$	$> 0,5$
<i>Bacillus spp.</i>	$\leq 0,25$	$> 0,25$
<i>Burkholderia pseudomallei</i>	≤ 2	> 2
Granične vrijednosti nevezane za bakterijsku vrstu ⁶	≤ 2	> 8

- ¹ Rezistentni izolati su vrlo rijetki ili još nisu prijavljeni. Testovi identifikacije i antimikrobne osjetljivosti na svakom takvom izolatu moraju se potvrditi, te se takav izolat šalje u referentni laboratorij.
- ² Osjetljivost stafilokoka na karbapeneme utvrđuje se iz osjetljivosti na cefoksitin.
- ³ Granične vrijednosti za ozbiljne sistemske infekcije uzrokovane *N. meningitidis* (meningitis sa ili bez septicemije) utvrđene su samo za meropenem.
- ⁴ Granične vrijednosti zone meropenema otkrit će svu rezistenciju na karbapenem posredovanu *cfiA* genom u *Bacteroides fragilis*. Neki izolati s vrijednosti MIK 1 mg/l mogu biti nositelji gena *cfiA*.
- ⁵ Beta-laktamska osjetljivost streptokoka skupine A, B, C i G na karbapeneme utvrđuje se iz osjetljivosti na benzilpenicilin.
- ⁶ Granične vrijednosti koje nisu povezane s vrstom utvrđene su korištenjem PK/PD podataka i neovisne su o MIK distribucijama određenih vrsta. Namijenjeni su samo za organizme koji nemaju specifične granične vrijednosti. Granične točke koje nisu povezane s vrstom temelje se na sljedećim dozama: EUCAST granične vrijednosti primjenjuju se na meropenem 1000 mg x 3 dnevno primijenjen intravenski tijekom 30 minuta kao najniža doza. 2 g x 3 dnevno uzeta je u obzir za teške infekcije i pri postavljanju granične točke I/R.

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 pojedinim vrsta infekcija upitna.

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

Prirodno rezistentni organizmi

Gram-negativni aerobi

Stenotrophomonas maltophilia
Legionella vrste

Drugi mikroorganizmi

Chlamydophila pneumoniae
Chlamydophila psittaci
Coxiella burnetii
Mycoplasma pneumoniae

^{\$} Vrste koje pokazuju prirodnu intermedijarnu osjetljivost.

[£] Svi meticilin rezistentni stafilokoki su rezistentni na meropenem.

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

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 života 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 dozi od 250 mg, a smanjuje se na 205 ml/min pri dozi od 2 g. Doza od 500 mg, primijenjena infuzijom u trajanju od 30 minuta postiže srednju vršnu koncentraciju (C_{max}) od 23 µg/ml, što odgovara vrijednostima površina ispod krivulje (AUC) od 39,3 µg h/ml, za dozu od 1000 mg primijenjenu jednako C_{max} je 49 µg/ml, a odgovarajući AUC 62,3 µg h/ml, dok za dozu od 2000 mg primijenjenu kroz 30 min se postiže C_{max} od 115 µg/ml, što odgovara AUC 153 µg h/ml. Nakon infuzije u trajanju od 5 minuta 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 u 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 bieksponecijalna, 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, mišice 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 usporedbi s imipenemom, te stoga 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 unutar 12 sati od primjene. Dodatnih 28 % izlučuje se u obliku mikrobiološki neaktivnog metabolita. Oko 2 % doze izlučuje se fecesom. Izmjereni bubrežni klirens 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 života 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 bubrežne funkcije (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 kod bolesnika 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.

Insuficijencija jetre

Ispitivanje u bolesnika s alkoholnom cirozom jetre nije pokazalo učinke bolesti jetre na farmakokinetiku meropenema nakon primjene 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 života sličnu onima opaženim kod odraslih, 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 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 koja zahtijevaj antiinfektivnu terapiju pokazala je veći klirens u novorođenčadi veće kronološke ili gestacijske dobi s ukupnim prosječnim poluvijekom života 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 % $T > M_{IK}$ 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 pri 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 imao je sličan toksikološki profil u ispitivanjima na životinjama.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

natrijev karbonat, bezvodni

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:

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 pripremljene otopine za bolus injekciju je 3 sata na temperaturi do 25°C ili 12 sati u rashlađenim 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.

Priprema otopine i primjena moraju se provoditi u kontroliranim i validiranim aseptičnim uvjetima.

Primjena intravenske infuzije

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

Dokazana kemijska i fizikalna stabilnost pripremljene otopine za infuziju korištenjem 0,9% otopine natrijevog klorida je 3 sata na temperaturi do 25°C ili 12 sati u rashlađenim 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.

Otopinu rekonstituiranu s 5% otopinom dekstroze (glukoze) treba odmah upotrijebiti.

Pripremljene otopine ne smiju se zamrzavati.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ovaj lijek ne zahtjeva posebne uvjete čuvanja.

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Meropenem Sandoz 500 mg je pakiran u prozirne staklene borosilikatne bočice (staklo tip I) od 19 ml sa sivim gumenim halobutilnim čepom (guma tip I) i plavim „flip-off“ poklopcem (od plastike i aluminija), u kutiji. Doza od 500 mg/bočica se pakira u prozirne bočice od 20 ml, cjevaste prozirne bočice staklo tip 1.

Meropenem Sandoz 1000 mg je pakiran u prozirne staklene borosilikatne bočice (staklo tip I) od 19 ml sa sivim gumenim halobutlnim čepom (guma tip I) i plavim „flip-off“ poklopcem (od plastike i aluminijska), u kutiji. Doza od 1000 mg/bočica se pakira u prozirne bočice od 30 ml, cjevaste prozirne bočice staklo tip 1.

Lijek je dostupan u pakiranjima 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 bolus intravensku injekciju treba rekonstituirati sa sterilnom vodom za injekcije do konačne koncentracije od 50 mg/ml. Dokazana je kemijska i fizikalna stabilnost pripremljene otopine za bolus injekciju tijekom 3 sata na temperaturi do 25°C ili 12 sati u rashlađenim 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.

Priprema otopine i primjena moraju se provoditi u kontroliranim i validiranim aseptičnim uvjetima.

Infuzija

Za intravensku infuziju bočice meropenema mogu se izravno rekonstituirati s 0,9 % otopinom natrijeva klorida ili 5 % otopinom dekstroze (glukoze) za infuziju do konačne koncentracije od 1 do 20 mg/ml. Dokazana je kemijska stabilnost i fizikalna stabilnost tijekom uporabe pripremljene otopine za infuziju s 0,9% otopinom natrijevog klorida tijekom 3 sata na temperaturi do 25° ili 12 sati u rashlađenim uvjetima (2-8°C). Rekonstituiranu otopinu proizvoda u 5% otopini dekstroze (glukoze) treba odmah upotrijebiti.

Svaka bočica je samo za jednokratnu uporabu.

Otopinu za injekciju ili infuziju treba pripremiti i primijeniti u skladu sa standardnim aseptičnim postupcima.

Pripremljenu otopinu dobro protresti sve dok se sadržaj bočice potpuno ne otopi. Treba koristiti samo bistre otopine bez vidljivih čestica.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJ ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Sandoz d.o.o., Maksimirska 120, Zagreb, Hrvatska

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

HR-H-781637709 (Meropenem Sandoz 500 mg prašak za otopinu za injekciju/infuziju)

HR-H-670362322 (Meropenem Sandoz 1000 mg prašak za otopinu za injekciju/infuziju)

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

2023./-

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

14.07.2023.