

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Meropenem Steriscience 500 mg prašak za otopinu za injekciju/infuziju

Meropenem Steriscience 1000 mg prašak za otopinu za injekciju/infuziju

2. KVANTITATIVNI I KVALITATIVNI SASTAV

Meropenem Steriscience 500 mg prašak za otopinu za injekciju/infuziju

Svaka bočica sadrži meropenem trihidrat što odgovara 500 mg meropenema.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom: Svaka bočica sadrži 45 mg natrija (u obliku natrijevog karbonata).

Meropenem Steriscience 1000 mg prašak za otopinu za injekciju/infuziju

Svaka bočica sadrži meropenem trihidrat što odgovara 1000 mg meropenema.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom: Svaka bočica sadrži 90 mg natrija (u obliku natrijevog karbonata).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za otopinu za injekciju/infuziju.

Bijeli do blijedožuti prašak bez vidljivih aglomerata.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

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

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

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

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

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

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Tablice u nastavku daju opće preporuke za doziranje.

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

Kod nekih vrsta infekcija, kao što su infekcije uzrokovane manje osjetljivim bakterijskim vrstama (npr. *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* ili *Acinetobacter spp.*), preporučuje se doza do 2000 mg tri puta na dan za liječenje odraslih i adolescenata, te doza do 40 mg/kg tri puta na dan za liječenje djece.

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

Odrasli i adolescenti

Infekcija	Doziranje svakih 8 sati
Teške pneumonije, uključujući bolničke pneumonije i pneumonije uzrokovane mehaničkom ventilacijom	500 mg ili 1000 mg
Bronhopulmonalne infekcije kod 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 Steriscience se obično daje intravenskom infuzijom u trajanju od približno 15 do 30 minuta (vidjeti dijelove 6.2, 6.3 i 6.6).

Alternativno, doze do 1000 mg mogu se dati u obliku intravenske bolus injekcije tijekom približno 5 minuta. Dostupni su ograničeni podaci o sigurnosti primjene koji podržavaju primjenu doze od 2000 mg u obliku intravenske bolus injekcije u odraslih bolesnika.

Oštećenje funkcije bubrega

U odraslih i adolescenata dozu treba prilagoditi kada je klirens kreatinina manji od 51 ml/min, kako je navedeno u tablici u nastavku. Dostupni su ograničeni podaci koji podržavaju primjenu ovih prilagodbi doze za jediničnu dozu od 2000 mg.

Klirens kreatinina (ml/min)	Doza (na temelju „jedinične“ doze od 500 mg, 1000 mg ili 2000 g; vidjeti tablicu gore)	Učestalost doziranja
26-50	jedna jedinična doza	svakih 12 sati
10-25	polovica jedne jedinične doze	svakih 12 sati
<10	polovica jedne jedinične doze	svaka 24 sata

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

Ne postoje utvrđene preporuke doze za bolesnike na peritonealnoj dijalizi.

Oštećenje funkcije jetre

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

Doziranje u starijih bolesnika

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

Pedijatrijska populacija

- Djeca mlađa od 3 mjeseca

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

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

Preporučeni režimi doziranja navedeni su u tablici u nastavku:

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

- Djeca tjelesne težine veće od 50 kg

Primjenjuju se doze za odrasle.

Ne postoje iskustva s primjenom meropenema u djece s oštećenjem funkcije bubrega.

Način primjene

Meropenem Steriscience se obično daje kao intravenska infuzija u trajanju od približno 15 do 30 minuta (vidjeti dijelove 6.2, 6.3 i 6.6). Alternativno, doze Meropenema Steriscience do 20 mg/kg mogu se dati u obliku intravenskog bolusa tijekom približno 5 minuta. Dostupni su ograničeni podaci o sigurnosti primjene doze od 40 mg/kg u obliku intravenske bolus injekcije u 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 drugi antibiotik iz skupine karbapenema.

Teška preosjetljivost (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 izbora Meropenema Steriscience za liječenje pojedinog bolesnika treba procijeniti potrebu primjene antibiotika iz skupine karbapenama na temelju čimbenika kao što su težina infekcije, prevalencija rezistencije na druge odgovarajuće antibiotike i rizik od rezistencije bakterija na karbapeneme.

Rezistencija bakterija *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* i *Acinetobacter spp.*

Rezistencija na peneme bakterija *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter spp.* razlikuje se diljem Europske unije. Liječnicima se savjetuje da vode računa o lokalnoj prevalenciji rezistencije ovih bakterija na peneme.

Reakcije preosjetljivosti

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

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

Ako se pojavi teška alergijska reakcija na meropenem, liječenje treba prekinuti i poduzeti odgovarajuće mjere. 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) 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 alternativni način liječenja.

Kolitis uzrokovan primjenom antibiotika

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

Napadaji

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

Praćenje funkcije jetre

Tijekom liječenja meropenemom, treba pažljivo pratiti funkciju jetre zbog rizika od hepatotoksičnosti (poremećaj funkcije jetre s kolestazom i citolizom) (vidjeti dio 4.8).

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

Direktni antiglobulinski test (Coombsov test) serokonverzije

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

Istodobna primjena s valproatnom kiselinom/natrijevim valproatom/valpromidom

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

Meropenem Steriscience sadrži natrij.

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

Meropenem Steriscience 1000 mg: Ovaj lijek sadrži 90 mg natrija po bočici 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 specifična ispitivanja interakcija s drugim lijekovima, osim s probenecidom. Probenecid, zbog kompeticije s meropenemom za aktivnu tubularnu sekreciju, inhibira izlučivanje meropenema putem bubrega i posljedično povećava njegovo poluvrijeme eliminacije i koncentraciju u plazmi. Potreban je oprez pri istodobnoj primjeni probenecida i meropenema.

Mogući učinci meropenema na vezanje drugih lijekova za proteine u plazmi ili na metabolizam drugih lijekova nisu ispitivani. Međutim, vezanje meropenema za proteine u plazmi vrlo je nisko te se ne očekuju interakcije s drugim tvarima temeljem tog mehanizma.

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

Oralni antikoagulansi

Istodobna primjena antibiotika s varfarinom može pojačati antikoagulantne učinke varfarina. Zabilježeno je više slučajeva povećanja antikoagulantnih učinaka oralno primijenjenih antikoagulansa, uključujući varfarina, u bolesnika koji istodobno primaju antibiotike. Teško je procijeniti učinak antibiotika na povećanje INR-a (od engl. *International Normalised Ratio*), budući da rizik može varirati s obzirom na osnovnu infekciju, dob i opće stanje bolesnika. Preporučuje se češće praćenje vrijednosti INR tijekom liječenja 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 životinjama nisu pokazala izravne ili neizravne štetne učinke u smislu reproduktivne toksičnosti (vidjeti dio 5.3).

Kao mjera opreza, ne preporučuje se primjena meropenema u trudnoći.

Dojenje

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

Plodnost

Nema dostupnih podataka o plodnosti kod ljudi prilikom primjene meropenema. Kod životinja nisu zabilježene nuspojave vezane za plodnost (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

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

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Analiza ispitivanja 4872 bolesnika sa sveukupno 5026 terapija meropenemom, pokazala je da su najčešće zabilježene nuspojave povezane s meropenemom bile proljev (2,3%), osip (1,4%), mučnina/povraćanje (1,4%) i upala na mjestu primjene injekcije (1,1%). Najčešće prijavljene nuspojave povezane s meropenemom kod laboratorijskih pretraga bile su trombocitoza (1,6%) i povećane vrijednosti enzima jetre (1,5 – 4,3%).

Tablični popis nuspojava

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

Tablica 1

Klasifikacija organskog sustava	Učestalost	Nuspojave
Infekcije i infestacije	manje često	oralna i vaginalna kandidijaza
Poremećaji krvi i limfnog sustava	često	trombocitemija
	manje često	eozinofilija, trombocitopenija, leukopenija, neutropenija agranulocitoza, hemolitička anemija
Poremećaji imunološkog sustava	manje često	angioedem, anafilaksija (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4)
Psihijatrijski poremećaji	rijetko	delirij
Poremećaji živčanog sustava	često	glavobolja
	manje često	parestezije
	rijetko	konvulzije (vidjeti dio 4.4)
Poremećaji probavnog sustava	često	proljev, povraćanje, mučnina, bol u abdomenu
	manje često	kolitis povezan s primjenom antibiotika (vidjeti dio 4.4)
Poremećaji jetre i žuči	često	povišene razine transaminaza, povišena razina alkalne fosfataze u krvi, povišena razina laktat dehidrogenaze u krvi
	manje često	povišena razina bilirubina u krvi
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	često	osip, pruritus
	manje često	toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom, eritema multiforme (vidjeti dio 4.4), urtikarija
	nepoznato	reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima, 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

Pedijatrijska populacija

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

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika 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 oštećenjem funkcije bubrega ako doziranje nije prilagođeno kako je opisano u dijelu 4.2. Ograničena iskustva nakon stavljanja lijeka u promet pokazala su da nuspojave koje se pojavljuju nakon predoziranja odgovaraju profilu nuspojava navedenih u dijelu 4.8, obično su blage po težini i reverzibilne nakon prekida liječenja ili smanjenja doze. Potrebno je razmotriti simptomatsko liječenje.

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

Meropenem i njegov metabolit uklonit će se hemodijalizom.

5 FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

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

Mehanizam djelovanja

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

Farmakokinetički/farmakodinamički odnos (PK/PD)

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

Mehanizam razvoja rezistencije

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

Lokalizirani klasteri infekcija, zbog bakterija rezistentnih na karbapenem, 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 antibiotika kada mehanizam koji je u podlozi uključuje impermeabilnost i/ili efluksnu pumpu(e).

Granične vrijednosti

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

EUCAST kliničke granične vrijednosti MIC za meropenem (2022-01-01, v 12.0)

Organizam	Osjetljiv (S) (mg / L)	Otporan (R) (mg / L)
<i>Enterobacterales</i> (indikacije različite od meningitisa)	≤ 2	> 8
<i>Enterobacterales</i> (meningitis)	≤ 2	> 2
<i>Pseudomonas</i> spp. (indikacije različite od meningitisa), <i>P. aeruginosa</i>	≤ 2	> 8
<i>Pseudomonas</i> spp. (meningitis), <i>P. aeruginosa</i>	≤ 2	> 2
<i>Acinetobacter</i> spp. (indikacije različite od meningitisa)	≤ 2	> 8
<i>Acinetobacter</i> spp. (meningitis)	≤ 2	> 2
<i>Staphylococcus</i> spp.	napomena 1	napomena 1
<i>Streptococcus</i> skupine A, B, C, G	napomena 2	napomena 2
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (indikacije različite od meningitisa)	≤ 2	> 2
Skupina streptokoka <i>Viridans streptococci</i>	≤ 2	> 2
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (meningitis)	$\leq 0,25$	$> 0,25$
<i>Haemophilus influenzae</i> (indikacije različite od meningitisa)	≤ 2	> 2
<i>Haemophilus influenzae</i> (meningitis)	$\leq 0,25$	$> 0,25$
<i>Moraxella. catarrhalis</i> ³	≤ 2	> 2
<i>Staphylococcus</i> spp.	napomena 3	napomena 3
<i>Neisseria meningitidis</i> ^{3,4}	$\leq 0,25$	$> 0,25$
<i>Bacteroides</i> spp. ⁵	≤ 1	> 1
<i>Prevotella</i> spp.	$\leq 0,25$	$> 0,25$
<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>	$\leq 0,25$	$> 0,25$
<i>Aerococcus sanguinicola</i> i <i>urinae</i>	$\leq 0,25$	$> 0,25$
<i>Kingella kingae</i>	$\leq 0,03$	$> 0,03$
<i>Achromobacter xylosoxidans</i>	≤ 1	> 4
<i>Vibrio</i> spp.	$\leq 0,5$	$> 0,5$
<i>Bacillus</i> spp. (osim <i>B. anthracis</i>)	$\leq 0,25$	$> 0,25$
<i>Burkholderia pseudomallei</i>	≤ 2	> 2
<i>Bacillus</i> spp. (osim <i>B. anthracis</i>)	$\leq 0,25$	$> 0,25$
<i>Burkholderia pseudomallei</i>	≤ 2	> 2

Granične vrijednosti nevezane za vrste ⁶	≤ 2	> 8
---	-----	-----

¹ Osjetljivost stafilokoka na karbapene zaključuje se iz osjetljivosti na cefoksitin.

² Osjetljivost streptokoka skupina A, B, C i G na cefalosporine zaključuje se iz osjetljivosti na benzilpenicilin.

³ Otporni izolati su vrlo rijetki ili još nisu prijavljeni. Testovi identifikacije i antimikrobne osjetljivosti na svakom takvom izolatu moraju se potvrditi i izolat se šalje u referentni laboratorij.

⁴ Granične vrijednosti za ozbiljne sistemske infekcije bakterijom *N. meningitidis* (meningitis sa ili bez septikemije) utvrđene su samo za meropenem.

⁵ Neki izolati s vrijednosti MIC 1 mg/L mogu biti nositelji *cfiA* gena.

⁶ Granične vrijednosti se primjenjuju samo kada nema graničnih vrijednosti po vrstama ili drugih preporuka (natuknica ili napomena) u tablicama po vrstama bakterija. Ako je MIC viši od granične vrijednosti rezistencije PK-PD, ne savjetuje se upotreba agensa. Ako je MIC niži ili jednak graničnoj vrijednosti za osjetljivost PK-PD, predlaže se upotreba agensa uz oprez. Također se i MIC može prijavljivati iako to nije od iznimne važnosti. Potrebno je navesti napomenu da se smjernica temelji samo na graničnim vrijednostima za PK-PD i uključuje doziranje na kojem se temelji granična vrijednost PK-PD.

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

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

Vrste koje su obično osjetljive

Gram-pozitivni aerobi

Enterococcus faecalis ^S

Staphylococcus aureus (osjetljiv na meticilin) ^L

Staphylococcus vrste (osjetljive na meticilin) uključujući *Staphylococcus epidermidis*

Streptococcus agalactiae (skupina B)

Streptococcus milleri skupina (*S. Anginosus*, *S. constellatus* i *S. intermedius*)

Streptococcus pneumoniae

Streptococcus pyogenes (skupina A)

Gram-negativni aerobi

Citrobacter freundii

Citrobacter koseri

Enterobacter aerogenes

Enterobacter cloacae

Escherichia coli

Haemophilus influenzae

Klebsiella oxytoca

Klebsiella pneumoniae

Morganella morganii

Neisseria meningitidis

Proteus mirabilis

Proteus vulgaris

Serratia marcescens

Gram-pozitivni anaerobi

Clostridium perfringens

Peptoniphilus asaccharolyticus

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

Gram-negativni anaerobi

Bacteroides caccae

Bacteroides fragilis skupina

Prevotella bivia

Prevotella disiens

Vrste kod kojih bi stečena rezistencija mogla predstavljati problem**Gram-pozitivni aerobi**

Enterococcus faecium ^{(S)+}

Gram-negativni aerobi

Acinetobacter spp.

Burkholderia cepacia

Pseudomonas aeruginosa

Prirodno rezistentni organizmi**Gram-negativni aerobi**

Stenotrophomonas maltophilia

Legionella spp.

Drugi mikroorganizmi

Chlamydophila pneumoniae

Chlamydophila psittaci

Coxiella burnetii

Mycoplasma pneumoniae

^(S) Vrste koje pokazuju prirodnu intermedijarnu osjetljivost

^(L) Svi meticilin rezistentni stafilocoki su rezistentni na meropenem

⁽⁺⁾ Stopa rezistencije $\geq 50\%$ u jednoj ili više zemalja Europske unije

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

5.2 Farmakokinetička svojstva

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

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

Distribucija

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

Biotransformacija

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

Eliminacija

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

Oštećenje funkcije bubrega

U bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega povećava se plazmatska vrijednost površine ispod krivulje (AUC) i produžava poluvijek meropenema. U usporedbi sa zdravim ispitanicima (klirens kreatinina > 80 ml/min), AUC vrijednost povećana je 2,4 puta u bolesnika s umjereno oštećenom funkcijom bubrega (klirens kreatinina 33 – 74 ml/min), 5 puta u bolesnika s teško oštećenom funkcijom bubrega (klirens kreatinina 4 – 23 ml/min), te 10 puta u bolesnika liječenih hemodijalizom (klirens kreatinina < 2 ml/min). AUC mikrobiološki neaktivnog metabolita s otvorenim prstenom također je znatno povećana u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega. Stoga se preporučuje prilagoditi dozu meropenema u bolesnika s umjerenim i teškim oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 4.2).

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

Oštećenje funkcije jetre

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

Odrasli bolesnici

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

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika u dojenčadi i djece s infekcijom, nakon primjene doza od 10, 20 i 40 mg/kg, pokazala je vrijednosti C_{max} slične onima u odraslih bolesnika nakon doza od 500 mg, 1000 mg, odnosno 2000 mg. Usporedba je pokazala konzistentnu farmakokinetiku između doza i poluvijeka sličnu onima opaženim u odraslih, kod svih osim u najmlađih ispitanika (< 6 mjeseci, $t_{1/2}$ 1,6 sati). Srednje vrijednosti klirensa meropenema iznosile su 5,8 ml/min/kg (6-12 godina), 6,2 ml/min/kg (2-5 godina), 5,3 ml/min/kg (6-23 mjeseca) i 4,3 ml/min/kg (2-5 mjeseci). Približno 60% primijenjene doze izlučilo se mokraćom tijekom 12 sati u nepromijenjenom obliku, dok se približno 12% izlučilo u obliku metabolita. Koncentracije meropenema u

cerebrospinalnoj tekućini djece oboljele od meningitisa iznose približno 20% koncentracija izmjerenih u plazmi iako se te vrijednosti između pojedinačnih bolesnika značajno razlikuju.

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

Starije osobe

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

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

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

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

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

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

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

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

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

6 FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Natrijev karbonat.

6.2 Inkompatibilnosti

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

6.3 Rok valjanosti

3 godine

Nakon rekonstitucije:

Primjena intravenske bolus injekcije

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

S mikrobiološkog gledišta, ako pri rekonstituciji nije primijenjena metoda koja sprječava rizik od mikrobiološke kontaminacije, lijek treba upotrijebiti odmah. Ako se lijek ne upotrijebi odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja otopine su odgovornost korisnika.

Primjena intravenske infuzije

Dokazana kemijska i fizikalna stabilnost u primjeni pripremljene otopine za infuziju koristeći 0,9%-tnu otopinu natrijevog klorida (9 mg/ml) je 3 sata na 25°C ili 6 sata u hladnim uvjetima (2-8°C).

S mikrobiološkog gledišta, ako pri rekonstituciji nije primijenjena metoda koja sprječava rizik od mikrobiološke kontaminacije, lijek treba upotrijebiti odmah. Ako se lijek ne upotrijebi odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja otopine su odgovornost korisnika.

Rekonstituiranu otopinu Meropenema Steriscience u 5%-tnoj otopini glukoze (dekstroze) (50 mg/ml) treba odmah upotrijebiti.

Ne zamrzavati rekonstituiranu otopinu.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Meropenem Steriscience 500 mg prašak za otopinu za injekciju/infuziju

Staklena bočica s čepom od bromobutilne gume s aluminijskim zatvaračem i plastičnom „flip off“ kapicom nebeske plave boje

Meropenem Steriscience 1000 mg prašak za otopinu za injekciju/infuziju

Staklena bočica s čepom od bromobutilne gume s aluminijskim zatvaračem i plastičnom „flip off“ kapicom crvene boje.

Lijek se isporučuje 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 Steriscience za intravensku bolus injekciju treba rekonstituirati sa sterilnom vodom za injekcije.

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

Infuzija

Bočica lijeka Meropenem Steriscience za intravensku infuziju može se direktno rekonstituirati s 0,9%-tnom otopinom natrijevog klorida (9 mg/ml) ili 5%-tnom otopinom glukoze (dekstroze) (50 mg/ml) za infuziju.

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

Svaka je bočica samo za jednokratnu upotrebu.

Otopinu treba pripremiti i primijeniti u skladu sa standardnim aseptičnim postupcima.

Prije upotrebe otopinu treba protresti.

Prije primjene otopinu treba vizualno pregledati da ne sadrži čestice i da nije promijenila boju. Smije se primijeniti samo bistra bezbojna do žuta otopina, bez čestica.

Otopina ima pH vrijednost u rasponu 7,3 do 8,3.

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

7 NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Steriscience B.V.
Kranenburgweg 135-A
2583 ER The Hague
Nizozemska

8 BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Meropenem Steriscience 500 mg prašak za otopinu za injekciju/infuziju: HR-H-835340633
Meropenem Steriscience 1000 mg prašak za otopinu za injekciju/infuziju: HR-H-711324824

9 DATUM PRVOG ODOBRENJA /DATUM OBNOVE ODOBRENJA

14. travnja 2022./-

10 DATUM REVIZIJE TEKSTA

22.02.2025.