

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Meropenem Olikla 500 mg prášek pro injekční/infuzní roztok  
Meropenem Olikla 1 000 mg prášek pro injekční/infuzní roztok

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje 500 mg meropenemu (ve formě trihydrátu meropenemu).  
Jedna injekční lahvička obsahuje 1 000 mg meropenemu (ve formě trihydrátu meropenemu).

#### Pomocné látky se známým účinkem:

Jedna 500mg injekční lahvička obsahuje 45 mg (2 mmol) sodíku.  
Jedna 1 000mg injekční lahvička obsahuje 90 mg (4 mmol) sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro injekční/infuzní roztok.  
Bílý až světle žlutý krystalický prášek.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Meropenem Olikla je u dospělých, dospívajících a dětí ve věku od 3 měsíců indikován k léčbě následujících infekcí (viz body 4.4 a 5.1):

- závažná pneumonie, včetně nozokomiální a ventilátorové pneumonie;
- bronchopulmonální infekce u cystické fibrózy;
- komplikované infekce močových cest;
- komplikované nitrobřišní infekce;
- intrapartální a postpartální infekce;
- komplikované infekce kůže a měkkých tkání;
- akutní bakteriální meningitida.

Meropenem Olikla lze použít ke komplexní léčbě pacientů s febrilní neutropenií při podezření na bakteriální infekci.

Léčba pacientů s bakteriemií, která se objeví v souvislosti s infekcemi uvedenými výše nebo existuje podezření na takovou souvislost.

Je nutné brát v úvahu oficiální doporučení o vhodném použití antibakteriálních látek.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

##### Dávkování

Tabulky uvedené níže poskytují obecná doporučení pro dávkování.

Podávaná dávka meropenemu a délka léčby závisí na typu infekce, včetně závažnosti infekce, a

na klinické odpovědi.

Při léčbě některých typů infekcí, např. infekcí vyvolaných méně citlivými bakteriálními kmeny (např. *Enterobacterales*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp.) nebo velmi závažných infekcí, může být zvláště vhodná dávka až 2 000 mg třikrát denně u dospělých a dospívajících a dávka až 40 mg/kg třikrát denně u dětí.

Při stanovování dávek k léčbě pacientů s poruchou funkce ledvin je nutná pečlivá rozvaha (viz níže).

#### Dospělí a dospívající

<b>Infekce</b>	<b>Dávka podaná každých 8 hodin</b>
Závažná pneumonie včetně nozokomiální a ventilátorové pneumonie	500 mg nebo 1 000 mg
Bronchopulmonální infekce u cystické fibrózy	2 000 mg
Komplikované infekce močových cest	500 mg nebo 1 000 mg
Komplikované nitrobršňní infekce	500 mg nebo 1 000 mg
Intrapartální a postpartální infekce	500 mg nebo 1 000 mg
Komplikované infekce kůže a měkkých tkání	500 mg nebo 1 000 mg
Akutní bakteriální meningitida	2 000 mg
Komplexní léčba pacientů s febrilní neutropenií	1 000 mg

Meropenem se obvykle podává intravenózní infuzí po dobu asi 15 až 30 minut (viz body 6.2, 6.3 a 6.6).

Dávky meropenemu do 1 000 mg lze alternativně podávat intravenózní bolusovou injekcí po dobu asi 5 minut. Existují pouze omezené bezpečnostní informace podporující podání dávky 2 000 mg jako bolusové intravenózní injekce u dospělých.

#### Porucha funkce ledvin

U dospělých a dospívajících s clearance kreatininu nižší než 51 ml/min má být dávka upravena podle níže uvedených pokynů. O úpravě jednotkové dávky 2 000 mg existují pouze omezené údaje.

<b>Clearance kreatininu (ml/min)</b>	<b>Dávka (na základě jednotkové dávky 500 mg nebo 1 000 mg nebo 2 000 mg, viz tabulka výše)</b>	<b>Frekvence</b>
26–50	jedna jednotková dávka	každých 12 hodin
10–25	polovina jednotkové dávky	každých 12 hodin
< 10	polovina jednotkové dávky	každých 24 hodin

Meropenem je odstraňován hemodialýzou a hemofiltrací. Požadovaná dávka má být podána po ukončení hemodialyzačního cyklu.

Není k dispozici doporučené dávkování pro pacienty léčené peritoneální dialýzou.

#### Porucha funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater není nutná úprava dávkování (viz bod 4.4).

#### Dávkování u starších pacientů

U starších pacientů s normální funkcí ledvin nebo s clearance kreatininu vyšší než 50 ml/min není nutná úprava dávkování.

#### Pediatriká populace

##### *Novorozenci a kojenci ve věku do 3 měsíců*

U novorozenců a kojenců ve věku do 3 měsíců nebyla stanovena bezpečnost a účinnost meropenemu a nebyl určen optimální dávkovací režim. Omezené farmakokinetické údaje však naznačují, že by vhodným dávkovacím režimem mohlo být 20 mg/kg každých 8 hodin (viz bod 5.2).

Děti ve věku od 3 měsíců do 11 let a do 50 kg tělesné hmotnosti

Doporučené dávkovací režimy jsou uvedeny v tabulce níže:

<b>Infekce</b>	<b>Dávka podaná každých 8 hodin</b>
Závažná pneumonie včetně nozokomiální a ventilátorové pneumonie	10 nebo 20 mg/kg
Bronchopulmonální infekce u cystické fibrózy	40 mg/kg
Komplikované infekce močových cest	10 nebo 20 mg/kg
Komplikované nitrobrříšní infekce	10 nebo 20 mg/kg
Komplikované infekce kůže a měkkých tkání	10 nebo 20 mg/kg
Akutní bakteriální meningitida	40 mg/kg
Komplexní léčba pacientů s febrilní neutropenií	20 mg/kg

Děti a dospívající s tělesnou hmotností nad 50 kg

Stejná dávka jako u dospělých.

Nejsou žádné zkušenosti s podáváním meropenemu u dětí a dospívajících s poruchou funkce ledvin.

### Způsob podání

#### Intravenózní podání

Meropenem se obvykle podává po rekonstituci/ředění intravenózní infuzí po dobu asi 15–30 minut (viz body 6.2, 6.3 a 6.6). Dávky meropenemu do 20 mg/kg lze alternativně podávat intravenózní bolusovou injekcí po dobu přibližně 5 minut. Existují pouze omezené bezpečnostní údaje podporující podání dávky 40 mg/kg u dětí jako bolusové intravenózní injekce.

Pokyny k rekonstituci/ředění léčivého přípravku před podáním viz bod 6.6.

### **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na pomocnou látku tohoto přípravku uvedenou v bodě 6.1.

Hypersenzitivita na jiné karbapenemy.

Závažná hypersenzitivita (např. anafylaktická reakce, závažné kožní reakce) na jiná beta-laktamová antibiotika (např. peniciliny nebo cefalosporiny).

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

Při výběru meropenemu k léčbě jednotlivých pacientů je třeba brát v úvahu vhodnost použití karbapenemu na základě takových faktorů, jako je závažnost infekce, prevalence rezistence na jiná vhodná antibakteriální léčiva a riziko selekce bakterií rezistentních na karbapenem.

#### Rezistence bakterií *Enterobacterales*, *Pseudomonas aeruginosa* a *Acinetobacter* spp.

Rezistence bakterií *Enterobacterales*, *Pseudomonas aeruginosa* a *Acinetobacter* spp. na penemy se v rámci Evropské unie liší. Předepisující lékař má mít na zřeteli místní prevalenci rezistence těchto bakterií na penemy.

#### Hypersenzitivní reakce

Podobně jako u všech beta-laktamových antibiotik byly hlášeny závažné a občas i fatální případy hypersenzitivity (viz body 4.3 a 4.8).

Pacienti, kteří mají hypersenzitivní reakce na karbapenemy, peniciliny nebo jiná beta-laktamová antibiotika, mohou být hypersenzitivní také na meropenem. Před zahájením léčby meropenemem je nutné pečlivě pátrat po předchozích hypersenzitivních reakcích na beta-laktamová antibiotika.

Pokud se objeví závažná alergická reakce, je nutné přerušit podávání přípravku a zahájit odpovídající

opatření.

U pacientů dostávajících meropenem byly hlášeny závažné kožní nežádoucí účinky (SCAR), jako jsou Stevensův-Johnsonův syndrom (SJS), toxická epidermální nekrolýza (TEN), lékové reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS), erythema multiforme (EM) a akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP), (viz bod 4.8). Pokud se objeví známky a příznaky nasvědčující takovýmto účinkům, podávání meropenemu je třeba ihned ukončit a zvážit jinou možnost léčby.

#### Kolitida vyvolaná antibiotiky

Antibiotiky vyvolaná kolitida a pseudomembranózní kolitida byly hlášeny téměř u všech antibakteriálních léčiv, včetně meropenemu, a mohou být mírné až život ohrožující. Na tuto diagnózu je proto třeba myslet u pacientů, u nichž se v průběhu podávání nebo po podání meropenemu vyskytne průjem (viz bod 4.8).

Je třeba uvažovat o přerušení léčby meropenemem a o zahájení specifické léčby infekce způsobené bakterií *Clostridioides difficile*. Nesmí být podávána léčiva, která inhibují střevní peristaltiku.

#### Křeče

V průběhu léčby karbapenemy, včetně meropenemu, byly občas hlášeny křeče (viz bod 4.8).

#### Léky způsobené poškození jater (DILI)

Vzhledem k riziku DILI (viz bod 4.8) je v průběhu léčby meropenemem nutné pečlivě monitorovat jaterní funkce. Pokud dojde k závažnému DILI, má se zvážit přerušení léčby podle klinického nálezu. Znovuzahájení léčby meropenemem je možné pouze v případě, že je posouzeno jako nezbytné.

Použití u pacientů s onemocněním jater: v průběhu léčby meropenemem u pacientů s již existující poruchou jater je nutné monitorovat jaterní funkce. Není nutné upravovat dávkování (viz bod 4.2).

#### Sérokonverze přímého antiglobulinového testu (Coombsův test)

V průběhu léčby meropenemem se může vyvinout pozitivní přímý nebo nepřímý Coombsův test.

#### Souběžné podávání kyseliny valproové/natrium-valproátu /valpromidu

Souběžné podávání meropenemu a kyseliny valproové/natrium-valproátu/valpromidu se nedoporučuje (viz bod 4.5).

#### Meropenem Olikla obsahuje sodík.

Meropenem Olikla 500 mg: tento léčivý přípravek obsahuje 45 mg sodíku v dávce 500 mg, což odpovídá 2,25 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou, který dle WHO činí pro dospělého 2 g sodíku.

Meropenem Olikla 1 000 mg: tento léčivý přípravek obsahuje asi 90 mg sodíku v dávce 1 000 mg, což odpovídá 4,5 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou, který dle WHO činí pro dospělého 2 g sodíku.

### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Kromě studie s probenecidem nebyly provedeny žádné interakční studie.

Potenciální vliv meropenemu na vazbu jiných léčiv na bílkoviny nebo vliv na metabolismus nebyl studován. Vazba na bílkoviny je ale tak nízká, že se neočekává interakce s jinými léčivými na podkladě tohoto mechanismu.

#### Probenecid

Probenecid kompetuje s meropenemem v procesu aktivní tubulární sekrece, čímž inhibuje renální exkreci meropenemu, prodlužuje eliminační poločas a zvyšuje plazmatické koncentrace meropenemu. Při současném podání probenecidu a meropenemu je nutná opatrnost.

### Kyselina valproová

Při současném podání s karbapenemy bylo hlášeno snížení sérových koncentrací kyseliny valproové mající za následek 60–100% snížení hladin kyseliny valproové v průběhu 2 dnů. Vzhledem k rychlému nástupu a rozsahu tohoto snížení se zdá být současné podávání kyseliny valproové/natrium-valproátu/valpromidu a karbapenemů obtížně zvládnutelné, a proto se nedoporučuje (viz bod 4.4).

### Perorální antikoagulancia

Souběžné podávání antibiotik a warfarinu může zvyšovat jeho antikoagulační účinek. Existuje mnoho hlášení o zvýšení antikoagulačního účinku perorálně podávaných antikoagulancií, včetně warfarinu, u pacientů, kteří byli současně léčeni antibakteriálními léčivými. Riziko se může měnit podle typu infekce, věku a celkového stavu pacienta, takže je těžké odhadnout podíl antibiotika na zvýšení hodnoty INR (mezinárodní normalizovaný poměr). Doporučuje se časté sledování hodnoty INR v průběhu současného podávání antibiotik a perorálních antikoagulancií a krátce po něm.

### Pediatrická populace

Interakční studie byly provedeny pouze u dospělých.

## **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

### Těhotenství

Neexistují, resp. existují pouze omezené údaje o použití meropenemu u těhotných žen.

Studie na zvířatech nenaznačují žádný přímý nebo nepřímý škodlivý vliv s ohledem na reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

Jako preventivní opatření je lépe se vyhnout podávání meropenemu v průběhu těhotenství.

### Kojení

Bylo hlášeno, že malá množství meropenemu se vylučují do lidského mateřského mléka. Meropenem se nemá podávat kojícím ženám, pokud potenciální prospěch pro matku nepřeváží nad potenciálním rizikem pro kojené dítě.

## **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje nebyly provedeny. Před řízením či obsluhováním strojů je však třeba mít na paměti, že u meropenemu byly hlášeny bolest hlavy, parestezie a křeče.

## **4.8 Nežádoucí účinky**

### Souhrn bezpečnostního profilu

Z hodnocení u 4 872 pacientů s celkem 5 026 léčebnými kúrami meropenemem byly nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky souvisejícími s meropenemem průjem (2,3 %), vyrážka (1,4 %), nauzea/zvracení (1,4 %) a zánět v místě aplikace přípravku (1,1 %). Nejčastěji hlášenými laboratorně zjištěnými nežádoucími účinky souvisejícími s léčbou meropenemem byly trombocytóza (1,6 %) a zvýšení hodnot jaterních enzymů (1,5–4,3 %).

### Tabulkový přehled rizika nežádoucích účinků

V tabulce uvedené níže jsou nežádoucí účinky seřazeny podle orgánových tříd a frekvence jejich výskytu:

velmi časté ( $\geq 1/10$ );

časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ );

méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ );

vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ );

velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ );

není známo (z dostupných údajů nelze určit).

V každé skupině frekvencí jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

<b>Tabulka 1</b>		
<b>Třída orgánových systémů</b>	<b>Frekvence</b>	<b>Nežádoucí účinek</b>
Infekce a infestace	méně časté	orální a vaginální kandidóza
Poruchy krve a lymfatického systému	časté	trombocytémie
	méně časté	agranulocytóza, hemolytická anémie, trombocytopenie, neutropenie, leukopenie, eozinofilie
Poruchy imunitního systému	méně časté	anafylaxe (viz body 4.3 a 4.4), angioedém
Poruchy metabolismu a výživy	méně časté	hypokalemie
Psychiatrické poruchy	vzácné	delirium
Poruchy nervového systému	časté	bolest hlavy
	méně časté	parestzie
	vzácné	křeče (viz bod 4.4)
Gastrointestinální poruchy	časté	průjem, bolest břicha, zvracení, nauzea
	méně časté	kolitida vyvolaná antibiotiky (viz bod 4.4)
Poruchy jater a žlučových cest	časté	zvýšené hladiny aminotransferáz, alkalické fosfatázy a laktátdehydrogenázy v krvi
	méně časté	zvýšená koncentrace bilirubinu v krvi, léky způsobené poškození jater*
Poruchy kůže a podkožní tkáně	časté	vyrážka, svědění
	méně časté	toxická epidermální nekrolýza, Stevensův-Johnsonův syndrom, erythema multiforme (viz bod 4.4), kopřivka
	není známo	lékové reakce s eozinofilií a systémovými příznaky, akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (viz bod 4.4)
Poruchy ledvin a močových cest	méně časté	zvýšená koncentrace kreatininu, zvýšená koncentrace močoviny v krvi
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	časté	zánět, bolest
	méně časté	tromboflebitida, bolest v místě aplikace

\* DILI zahrnuje hepatitidu a selhání jater

#### Pediatrická populace

Meropenem Olikla je schválen pro použití u dětí ve věku od 3 měsíců. Neexistují důkazy o zvýšeném riziku jakéhokoli nežádoucího účinku u dětí na základě omezených dostupných údajů. Všechna obdržena hlášení byla konzistentní s příhodami pozorovanými u dospělých.

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím webového formuláře [sukl.gov.cz/nezadouciucinky](http://sukl.gov.cz/nezadouciucinky)

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv  
 Šrobárova 49/48  
 100 00 Praha 10  
 e-mail: [farmakovigilance@sukl.gov.cz](mailto:farmakovigilance@sukl.gov.cz)

## 4.9 Předávkování

Relativní předávkování je možné u pacientů s poruchou funkce ledvin, pokud není dávka upravena tak, jak je popsáno v bodě 4.2. Omezené zkušenosti z poregistračního období ukazují, že pokud se objeví nežádoucí účinky po předávkování, odpovídají profilu nežádoucích účinků popsanému v bodě 4.8, jsou obvykle mírné a ustupují při přerušení léčby nebo při snížení dávky. Je nutné uvažovat o symptomatické léčbě.

U lidí s normální funkcí ledvin dochází k rychlé eliminaci. Meropenem a jeho metabolit lze odstranit hemodialýzou.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antibakteriální léčiva pro systémovou aplikaci, karbapenemy  
ATC kód: J01DH02

#### Mechanismus účinku

Meropenem vykazuje svou baktericidní aktivitu tím, že inhibuje syntézu bakteriální buněčné stěny gram pozitivních a gramnegativních bakterií vazbou na proteiny vázající penicilin (PBP).

#### Farmakokinetické/farmakodynamické (PK/PD) vztahy

Podobně jako u jiných beta-laktamových antibiotik bylo prokázáno, že čas, kdy je překročena MIC (minimální inhibiční koncentrace), ( $T > MIC$ ), nejlépe koreluje s účinností. V předklinických modelech prokázal meropenem aktivitu, pokud plazmatické koncentrace překročily MIC infekčního mikroorganismu po dobu asi 40 % dávkovacího intervalu. Tato cílová hodnota nebyla potvrzena v klinických podmínkách.

#### Mechanismus rezistence

Bakteriální rezistence na meropenem může vzniknout následkem:

1. snížené permeability vnější membrány gramnegativních bakterií (v důsledku snížené syntézy porinů);
2. snížené afinity k cílovým PBP;
3. zvýšené exprese komponent efluxních pump a
4. tvorby beta-laktamázy, které mohou hydrolyzovat karbapenemy.

V Evropské unii byla hlášena lokální ohniska infekcí v důsledku bakterií rezistentních na meropenem.

Neexistuje zkřížená rezistence mezi meropenemem a chinolony, aminoglykosidy, makrolidy a tetracykliny, pokud jde o cílové mikroorganismy. Pokud však rezistence vznikla na podkladě neprostupnosti a/nebo efluxních pump, mohou bakterie vykazovat rezistenci na více než jednu třídu antibiotik.

#### Hraniční hodnoty testování citlivosti

*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) stanovil pro testování citlivosti tato kritéria interpretace minimální inhibiční koncentrace (MIC) meropenemu: [https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints\\_en.xlsx](https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx)

Prevalence získané rezistence u vybraných mikroorganismů se může lišit geograficky a v čase a je žádoucí získat místní informace, zvláště při léčbě závažných infekcí. Pokud je místní prevalence rezistence taková, že použití léčiva je, přinejmenším u některých typů infekcí, diskutabilní, je třeba si vyžádat expertní stanovisko.

Následující seznam patogenů je odvozen z klinických zkušeností a z léčebných doporučení.

#### Běžně citlivé druhy

##### Grampozitivní aerobní mikroorganismy

*Enterococcus faecalis*<sup>§</sup>

*Staphylococcus aureus* (citlivé na meticilin) <sup>£</sup>

*Staphylococcus* spp. (citlivé na meticilin) včetně *Staphylococcus epidermidis*

*Streptococcus agalactiae* (skupina B)

Skupina *Streptococcus milleri* (*S. anginosus*, *S. constellatus* a *S. intermedius*)

*Streptococcus pneumoniae*

*Streptococcus pyogenes* (skupina A)

##### Gramnegativní aerobní mikroorganismy

*Citrobacter freundii*

*Citrobacter koseri*

*Enterobacter cloacae*

*Escherichia coli*

*Haemophilus influenzae*

*Klebsiella aerogenes*

*Klebsiella oxytoca*

*Klebsiella pneumoniae*

*Morganella morganii*

*Neisseria meningitidis*

*Proteus mirabilis*

*Proteus vulgaris*

*Serratia marcescens*

##### Grampozitivní anaerobní mikroorganismy

*Clostridium perfringens*

*Peptoniphilus asaccharolyticus*

*Peptostreptococcus* spp. (včetně *P. micros*, *P. anaerobius*, *P. magnus*)

##### Gramnegativní anaerobní mikroorganismy

*Bacteroides caccae*

skupina *Bacteroides fragilis*

*Prevotella bivia*

*Prevotella disiens*

#### Druhy, u kterých může být problémem získaná rezistence

##### Grampozitivní aerobní mikroorganismy

*Enterococcus faecium*<sup>§†</sup>

##### Gramnegativní aerobní mikroorganismy

*Acinetobacter* spp.

*Burkholderia cepacia*

*Pseudomonas aeruginosa*

##### Přirozeně rezistentní mikroorganismy

##### Gramnegativní aerobní mikroorganismy

*Stenotrophomonas maltophilia*

*Legionella* spp.

##### Jiné mikroorganismy

*Chlamydophila pneumoniae*

*Chlamydophila psittaci*

*Coxiella burnetii*

*Mycoplasma pneumoniae*

<sup>§</sup>Druhy, které vykazují přirozenou intermediární citlivost.

<sup>£</sup>Všechny meticilin-rezistentní stafylokoky jsou rezistentní na meropenem.

<sup>†</sup>Rozsah rezistence  $\geq 50\%$  v jedné nebo více zemích EU.

Vozhřivka a melioidóza: Použití meropenemu u lidí je založeno na údajích o citlivosti *in vitro* u bakterií *B. mallei* a *B. pseudomallei* a na omezených údajích u lidí. Ošetřující lékař má vzít v úvahu národní a/nebo mezinárodní doporučení ohledně léčby vozhřivky a melioidózy.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Průměrný plazmatický poločas u zdravých jedinců je přibližně 1 hodina, průměrný distribuční objem je přibližně 0,25 l/kg (11–27 l) a průměrná clearance je 287 ml/min při dávce 250 mg a klesá na 205 ml/min při dávce 2 000 g. Po podání dávek 500, 1 000 a 2 000 mg jako infuze po dobu 30 minut jsou průměrné hodnoty  $C_{max}$  asi 23, 49 a 115  $\mu\text{g/ml}$ , odpovídající hodnoty AUC jsou 39,3, 62,3 a 153  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ . Při infuzi po dobu 5 minut jsou hodnoty  $C_{max}$  52 a 112  $\mu\text{g/ml}$  po podání dávek 500 mg, resp. 1 000 mg. Při podávání opakovaných dávek po 8 hodinách nedochází u jedinců s normální funkcí ledvin ke kumulaci meropenemu.

Studie se 12 pacienty, kterým byl po chirurgickém výkonu podáván meropenem v dávce 1 000 mg každých 8 hodin pro nitrobřišní infekce, ukázala, že hodnoty  $C_{max}$  a poločasu jsou srovnatelné s hodnotami u normálních jedinců, distribuční objem se však zvětšil na 27 l.

### Distribuce

Průměrná vazba meropenemu na plazmatické bílkoviny je asi 2 % a je nezávislá na koncentraci. Po rychlém podání (5 minut a méně) je farmakokinetika biexponenciální, ale mnohem méně vyznačená po 30minutovém podání. Meropenem dobře proniká do různých tělesných tekutin a tkání: plíce, bronchiální sekret, žluč, cerebrospinální tekutina, gynekologické tkáně, kůže, fascie, svaly a peritoneální exsudát.

### Biotransformace

Meropenem je metabolizován hydrolýzou beta-laktamového kruhu za vzniku mikrobiologicky neaktivních metabolitů. V podmínkách *in vitro* je meropenem méně citlivý k hydrolýze lidskými dehydropeptidázami-I (DHP-I) ve srovnání s imipenemem a není nutné současně přidávat inhibitor DHP-I.

### Eliminace

Meropenem je přednostně vylučován ledvinami v nezměněné formě, asi 70 % dávky (50–75 %) se vyloučí v nezměněné podobě v průběhu 12 hodin. Další 28 % se vyloučí ve formě mikrobiálně neaktivního metabolitu. Stolicí se vyloučí pouze asi 2 % dávky. Měřená renální clearance a vliv probenecidu ukazují, že meropenem je vylučován filtrací a tubulární sekrecí.

### Porucha funkce ledvin

Porucha funkce ledvin vede ke zvýšení hodnot plazmatické AUC a k prodloužení poločasu meropenemu. U pacientů se středně těžkou poruchou se AUC zvyšuje 2,4 $\times$  ( $C_{Cr}$  33–74 ml/min), 5 $\times$  u těžké poruchy funkce ledvin ( $C_{Cr}$  4–23 ml/min) a 10 $\times$  u hemodialyzovaných pacientů ( $C_{Cr}$  < 2 ml/min) ve srovnání se zdravými jedinci ( $C_{Cr}$  > 80 ml/min). Hodnota AUC mikrobiálně neaktivního metabolitu s otevřeným kruhem byla významně zvýšena u pacientů s poruchou funkce ledvin. U pacientů se středně těžkou a těžkou poruchou funkce ledvin se doporučuje úprava dávky (viz bod 4.2).

Meropenem je odstraňován hemodialýzou a hodnota clearance v průběhu hemodialýzy je asi 4 $\times$  vyšší než u anurických pacientů.

### Porucha funkce jater

Studie u pacientů s alkoholickou cirhózou neprokázala vliv onemocnění jater na farmakokinetiku meropenemu po opakovaném podání.

### Dospělí pacienti

Farmakokinetické studie provedené u pacientů neprokázaly významné farmakokinetické rozdíly ve srovnání se zdravými jedinci s ekvivalentní funkcí ledvin. Populační model vytvořený na podkladě údajů od 79 pacientů s nitrobráňní infekcí nebo pneumonií prokázal závislost centrálního objemu na tělesné hmotnosti a clearance na clearance kreatininu a věku.

### Pediatrická populace

Farmakokinetika u malých dětí a dětí s infekcí v dávkách 10, 20 a 40 mg/kg ukázala, že hodnoty  $C_{max}$  se blíží hodnotám u dospělých po podání dávek 500, 1 000 resp. 2 000 mg. Srovnání prokázalo konzistentní farmakokinetiku mezi dávkami a poločasy obdobně jako u dospělých s výjimkou nejmenších dětí (< 6 měsíců,  $t_{1/2}$  1,6 h). Průměrné hodnoty clearance meropenemu byly 5,8 ml/min/kg (6–12 let), 6,2 ml/min/kg (2–5 let), 5,3 ml/min/kg (6–23 měsíců) a 4,3 ml/min/kg (2–5 měsíců).

Asi 60 % dávky se v průběhu 12 hodin vyloučí do moči jako meropenem a dalších 12 % jako metabolit. Koncentrace meropenemu v mozkomíšním moku u dětí s meningitidou dosahují asi 20 % aktuální koncentrace v plazmě, i když existuje významná interindividuální variabilita.

Farmakokinetika meropenemu u novorozenců, u kterých byla nutná protiinfekční léčba, vykazuje vyšší clearance u novorozenců s vyšším časovým nebo gestačním věkem a celkový průměrný poločas 2,9 hodiny. Simulace Monte Carlo založená na populačním farmakokinetickém modelu ukázala, že při dávkování 20 mg/kg každých 8 hodin je dosaženo 60 %  $T > MIC$  pro *P. aeruginosa* u 95 % předčasně narozených novorozenců a u 91 % novorozenců narozených v termínu.

### Starší pacienti

Farmakokinetické studie u zdravých starších lidí (65–80 let) ukázaly snížení plazmatické clearance, které korelovalo se snížením clearance kreatininu závislým na věku a s menším snížením extrarenální clearance. U starších pacientů není nutná úprava dávkování kromě případů středně těžké a těžké poruchy funkce ledvin (viz bod 4.2).

## **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Studie na zvířatech prokázaly, že meropenem je ledvinami dobře tolerován. Histologický průkaz poškození ledvinných tubulů byl pozorován u myši a psů pouze v dávkách 2 000 mg/kg a vyšších po jednorázovém podání a u opic při dávkování 500 mg/kg v sedmidenní studii.

Meropenem je všeobecně dobře tolerován centrálním nervovým systémem. Účinky byly pozorovány ve studiích akutní toxicity u hlodavců při podávání dávek vyšších než 1 000 mg/kg.

Intravenózní  $LD_{50}$  meropenemu u hlodavců je vyšší než 2 000 mg/kg.

Ve studiích s opakovanými dávkami po dobu až 6 měsíců byly pozorovány pouze mírné účinky včetně snížení hodnot erytrocytů u psů.

Nebyl zjištěn mutagenní potenciál v konvenční sadě testů ani reprodukční toxicita včetně teratogenního potenciálu ve studiích u potkanů při podávání dávek do 750 mg/kg a u opic při podávání dávek do 360 mg/kg.

Nebyla zjištěna zvýšená citlivost na meropenem u mladých zvířat ve srovnání s dospělými zvířaty. Intravenózní léková forma byla ve studiích na zvířatech dobře tolerována.

Jediný metabolit meropenemu měl ve studiích na zvířatech podobný profil toxicity.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Uhličitan sodný

## 6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

## 6.3 Doba použitelnosti

3 roky

Po rekonstituci/ředění:

### *Podání intravenózní bolusové injekce*

Roztok k podání bolusovou injekcí se připraví rozpuštěním prášku ve vodě pro injekci na konečnou koncentraci 50 mg/ml.

Chemická a fyzikální stabilita připraveného roztoku pro bolusovou injekci před použitím byla prokázána po dobu 3 hodin při teplotě 25 °C nebo po dobu 12 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C.

### *Podání intravenózní infuze*

Infuzní roztok se připraví rozpuštěním prášku buď v 0,9% infuzním roztoku chloridu sodného, nebo v 5% infuzním roztoku glukózy na konečnou koncentraci 1–20 mg/ml.

Chemická a fyzikální stabilita infuzního roztoku, připraveného za použití 0,9% roztoku chloridu sodného, byla před jeho použitím prokázána po dobu 5 hodin při teplotě 25 °C nebo po dobu 24 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C.

Chemická a fyzikální stabilita infuzního roztoku připraveného za použití 5% infuzního roztoku glukózy byla prokázána po dobu 1 hodiny při teplotě 25 °C.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Pokud není roztok použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání po otevření před použitím roztoku jsou v odpovědnosti uživatele.

Rekonstituovaný roztok chraňte před mrazem.

## 6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Podmínky uchovávání rekonstituovaného a naředěného léčivého přípravku viz bod 6.3.

## 6.5 Druh obalu a obsah balení

Meropenem Olikla 500 mg: 20ml injekční lahvička z čirého skla třídy I se zátkou z šedé brombutylové pryže uzavřená hliníkovým uzávěrem s fialovým plastovým víčkem.

Meropenem Olikla 1 000 mg: 30ml injekční lahvička z čirého skla třídy I se zátkou z šedé brombutylové pryže uzavřená hliníkovým uzávěrem s šedým plastovým víčkem.

Léčivý přípravek je dodáván v balení po 1 nebo 10 injekčních lahvičkách.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## 6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

### Injekční roztok

Meropenem určený k podání bolusovou intravenózní injekcí má být rekonstituován za použití sterilní

vody pro injekci.

#### Infuzní roztok

Meropenem určený k podávání intravenózní infuzí lze přímo rekonstituovat 0,9% infuzním roztokem chloridu sodného nebo 5% infuzním roztokem glukózy.

Lahvička je pouze k jednorázovému použití.

Při přípravě roztoku a v průběhu podání je třeba dodržovat standardní aseptické techniky.

Před použitím je třeba roztok protřepat.

Všechny nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

### **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Olikla s.r.o., náměstí Smiřických 42, Kostelec nad Černými lesy, 281 63 Česká republika

### **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

Meropenem Olikla 500 mg: 15/333/23-C

Meropenem Olikla 1 000 mg: 15/334/23-C

### **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 6. 3. 2025

### **10. DATUM REVIZE TEXTU**

19. 9. 2025