

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Meropenem Medipha Sante, 500 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/do infuzji
Meropenem Medipha Sante, 1 g, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera 500 mg bezwodnego meropenemu (*Meropenemum*) w postaci meropenemu trójwodnego.

Każda fiolka zawiera 1 mg bezwodnego meropenemu (*Meropenemum*) w postaci meropenemu trójwodnego.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda fiolka 500 mg zawiera 45 mg sodu.

Każda fiolka 1 g zawiera 90 mg sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/do infuzji.

Proszek barwy białej do jasnożółtej.

Przezroczysty izotoniczny roztwór o pH między 7,3 a 8,3.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Meropenem Medipha Sante jest wskazany w leczeniu następujących zakażeń u dorosłych i u dzieci w wieku powyżej 3 miesięcy (patrz punkty 4.4 i 5.1):

- ciężkie zapalenie płuc, w tym zapalenie płuc szpitalne i związane z wentylacją mechaniczną;
- zakażenia płuc i oskrzeli w przebiegu mukowiscydozy;
- powikłane zakażenia dróg moczowych;
- powikłane zakażenia w obrębie jamy brzusznej;
- zakażenia okołoporodowe;
- powikłane zakażenia skóry i tkanek miękkich;
- ostre bakteryjne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych.

Meropenem Medipha Sante można stosować w leczeniu pacjentów z neutropenią i gorączką, jeżeli podejrzewa się, że gorączka spowodowana jest zakażeniem bakteryjnym.

Leczenie pacjentów z bakteriamią, gdy stwierdzono lub podejrzewa się, że wiąże się ona z którymś z wymienionych powyżej zakażeń.

Należy wziąć pod uwagę oficjalne wytyczne dotyczące prawidłowego stosowania leków przeciwbakteryjnych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Poniższe tabele przedstawiają ogólne zalecenia dotyczące dawkowania.

Dobierając dawkę meropenemu i czas leczenia należy uwzględnić rodzaj leczonego zakażenia, w tym jego ciężkość i odpowiedź kliniczną.

W leczeniu niektórych rodzajów zakażeń, na przykład bardzo ciężkich lub zakażeń szpitalnych wywołanych przez mniej wrażliwe gatunki bakterii (np. *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*), szczególnie wskazane może być stosowanie u dorosłych i młodzieży dawki do 2 g trzy razy na dobę, a u dzieci dawki do 40 mg/kg mc. trzy razy na dobę.

Dodatkową uwagę należy zwrócić na dawkowanie podczas leczenia pacjentów z niewydolnością nerek (patrz poniżej).

Dorośli i młodzież

Zakażenie	Dawka podawana co 8 godzin
Ciężkie zapalenie płuc, w tym zapalenie płuc szpitalne i związane z wentylacją mechaniczną	500 mg lub 1 g
Zakażenia płuc i oskrzeli w przebiegu mukowiscydozy	2 g
Powikłane zakażenia dróg moczowych	500 mg lub 1 g
Powikłane zakażenia w obrębie jamy brzusznej	500 mg lub 1 g
Zakażenia okołoporodowe	500 mg lub 1 g
Powikłane zakażenia skóry i tkanek miękkich	500 mg lub 1 g
Ostre bakteryjne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych	2 g
Leczenie pacjentów z neutropenią i gorączką	1 g

Meropenem podaje się zwykle w infuzji dożylniej trwającej około 15 do 30 minut (patrz punkty 6.2, 6.3 i 6.6).

Alternatywnie, dawki do 1 g można podawać we wstrzyknięciu dożylnym, trwającym około 5 minut. Dostępne dane, które potwierdzają bezpieczeństwo podawania pacjentom dorosłym dawki 2 g we wstrzyknięciu dożylnym, są ograniczone.

Zaburzenia czynności nerek

Dawkę dla dorosłych i młodzieży należy zmodyfikować, jeśli klirens kreatyniny jest mniejszy niż 51 ml/min (patrz poniżej). Dane, które potwierdzają potrzebę takiej modyfikacji dla jednostkowej dawki 2 g, są ograniczone.

Klirens kreatyniny (ml/min)	Dawka (na podstawie jednostkowych dawek 500 mg, 1 g lub 2 g, patrz tabela powyżej)	Częstość podawania
26-50	1 dawka jednostkowa	co 12 godzin
10-25	pół dawki jednostkowej	co 12 godzin
<10	pół dawki jednostkowej	co 24 godziny

Meropenem jest usuwany z krążenia podczas hemodializy i hemofiltracji. Odpowiednią dawkę należy podać po zakończeniu cyklu hemodializy.

Nie ustalono zaleceń dawkowania u pacjentów poddawanych dializie otrzewnowej.

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby modyfikacja dawki nie jest konieczna (patrz punkt 4.4).

Dawkowanie u pacjentów w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku z prawidłową czynnością nerek lub z klirensem kreatyniny powyżej 50 ml/min modyfikacja dawki nie jest konieczna.

Dzieci i młodzież

Dzieci w wieku poniżej 3 miesięcy

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności meropenemu u dzieci w wieku poniżej 3 miesięcy ani nie ustalono dla nich optymalnego schematu dawkowania. Jednak na podstawie ograniczonych danych farmakokinetycznych można podejrzewać, że odpowiednim schematem dawkowania może być podawanie meropenemu w dawce 20 mg/kg mc. co 8 godzin (patrz punkt 5.2).

Dzieci w wieku od 3 miesięcy do 11 lat, o masie ciała do 50 kg

W tabeli poniżej przedstawiono zalecane schematy dawkowania.

Zakażenie	Dawka podawana co 8 godzin
Ciężkie zapalenie płuc, w tym zapalenie płuc szpitalne i związane z wentylacją mechaniczną	10 lub 20 mg/kg mc.
Zakażenia płuc i oskrzeli w przebiegu mukowiscydozy	40 mg/kg mc.
Powikłane zakażenia dróg moczowych	10 lub 20 mg/kg mc.
Powikłane zakażenia w obrębie jamy brzusznej	10 lub 20 mg/kg mc.
Powikłane zakażenia skóry i tkanek miękkich	10 lub 20 mg/kg mc.
Ostre bakteryjne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych	40 mg/kg mc.
Leczenie pacjentów z neutropenią i gorączką	20 mg/kg mc.

Dzieci o masie ciała większej niż 50 kg

Należy podawać dawkę zalecaną dla pacjentów dorosłych.

Brak doświadczenia dotyczącego stosowania produktu leczniczego u dzieci z zaburzeniami czynności nerek.

Meropenem zazwyczaj podaje się w infuzji dożylniej trwającej około 15 do 30 minut (patrz punkty 6.2, 6.3 i 6.6). Alternatywnie, dawki do 20 mg/kg mc. można podawać we wstrzyknięciu dożylnym trwającym około 5 minut. Dostępne, potwierdzające bezpieczeństwo podawania dzieciom dawki 40 mg/kg mc. we wstrzyknięciu dożylnym, są ograniczone dane.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Nadwrażliwość na którykolwiek produkt leczniczy przeciwbakteryjny z grupy karbapenemów. Ciężka nadwrażliwość (np. reakcja anafilaktyczna, ciężka reakcja skórna) na którykolwiek inny przeciwbakteryjny lek beta-laktamowy (np. penicyliny lub cefalosporyny).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Wybierając meropenem do leczenia konkretnego pacjenta należy ocenić przydatność podawania produktu leczniczego przeciwbakteryjnego z grupy karbapenemów na podstawie takich czynników, jak ciężkość zakażenia, występowanie oporności na inne odpowiednie leki przeciwbakteryjne i ryzyko związane z zakażeniem bakterią oporną na karbapenemy.

Oporność na penemy szczepów *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter spp.* w obrębie całej Unii Europejskiej jest zmienna. Lekarze podający lek powinni uwzględnić lokalne występowanie oporności tych bakterii na penemy.

Tak, jak w przypadku wszystkich antybiotyków beta-laktamowych, notowano ciężkie i sporadycznie zakończone zgonem reakcje nadwrażliwości (patrz punkty 4.3 i 4.8).

Pacjenci, u których w przeszłości wystąpiły reakcje nadwrażliwości na karbapenemy, penicyliny lub inne antybiotyki beta-laktamowe, mogą być również nadwrażliwi na meropenem. Przed rozpoczęciem leczenia meropenemem należy zebrać szczegółowy wywiad dotyczący występowania w przeszłości reakcji nadwrażliwości na antybiotyki beta-laktamowe.

Jeśli wystąpi ciężka reakcja alergiczna, należy przerwać stosowanie produktu leczniczego i wdrożyć odpowiednie postępowanie.

Podczas stosowania prawie wszystkich produktów przeciwbakteryjnych, w tym meropenemu, notowano występowanie zapalenia okrężnicy związanego ze stosowaniem antybiotyków i rzekomoblioniastego zapalenia okrężnicy o nasileniu od lekkiego do zagrażającego życiu. Dlatego ważne jest, aby takie rozpoznanie wziąć pod uwagę u pacjentów, u których biegunka wystąpi podczas lub po zakończeniu leczenia meropenemem (patrz punkt 4.8). Należy rozważyć przerwanie podawania produktu leczniczego i zastosowanie specyficznego leczenia zakażeń *Clostridium difficile*. Nie należy stosować produktów leczniczych hamujących perystaltykę jelit.

Podczas leczenia karbapenemami, w tym meropenemem, niezbyt często notowano napady drgawek (patrz punkt 4.8).

Podczas leczenia meropenemem należy ściśle kontrolować czynność wątroby ze względu na ryzyko hepatotoksyczności (zaburzenia czynności wątroby z cholestazą i cytolizą) (patrz punkt 4.8).

Stosowanie u pacjentów z chorobami wątroby: u pacjentów z uprzednio występującymi chorobami wątroby należy kontrolować czynność wątroby podczas leczenia meropenemem. Modyfikacja dawkowania nie jest konieczna (patrz punkt 4.2).

Podczas leczenia meropenemem może wystąpić dodatni wynik bezpośredniego i pośredniego testu Coombsa.

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania meropenemu z kwasem walproinowym, walproinianem sodu ani z walpromidem (patrz punkt 4.5).

Meropenem Medipha Sante zawiera sól.

Meropenem Medipha Sante, 500 mg: jedna dawka zawiera około 2,0 mmol sodu, co należy wziąć pod uwagę u pacjentów kontrolujących zawartość sodu w diecie.

Meropenem Medipha Sante, 1 g: jedna dawka zawiera około 4,0 mmol sodu, co należy wziąć pod uwagę u pacjentów kontrolujących zawartość sodu w diecie.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie badano interakcji z produktami leczniczymi innymi niż probenecyd. Probenecyd konkuruje z meropenemem o czynne wydzielanie kanalikowe, dlatego hamuje wydalanie meropenemu przez nerki, co powoduje wydłużenie okresu półtrwania w fazie eliminacji oraz zwiększenie stężenia meropenemu w osoczu. Należy zachować ostrożność, jeśli probenecyd stosuje się jednocześnie z meropenemem.

Nie badano możliwego wpływu meropenemu na wiązanie z białkami lub na metabolizm innych produktów leczniczych. Jednak meropenem wiąże się z białkami osocza w tak małym stopniu, że nie interakcja z innymi lekami w oparciu o ten mechanizm jest mało prawdopodobna.

Jednoczesne podawanie kwasu walproinowego i karbapenemów powodowało zmniejszenie stężenia kwasu walproinowego we krwi o 60-100% w ciągu dwóch dni. Zmniejszenie to pojawia się szybko i ma dużą wartość, dlatego jednoczesne stosowania karbapenemów z kwasem walproinowym, walproinianem sodu i walpromidem z nie wydaje się możliwe do opanowania i z tego względu należy go unikać (patrz punkt 4.4).

Doustne leki przeciwzakrzepowe

Jednoczesne stosowanie antybiotyków i warfaryny może nasilać jej działanie przeciwzakrzepowe. Istnieje wiele doniesień o nasilaniu się działania przeciwzakrzepowego doustnych leków przeciwzakrzepowych, w tym warfaryny, u pacjentów otrzymujących jednocześnie leki przeciwbakteryjne. Ryzyko to może zależeć od rodzaju zakażenia, wieku i stanu ogólnego pacjenta, dlatego trudno ocenić wpływ stosowanego antybiotyku na zwiększenie się wartości INR (międzynarodowego wskaźnika znormalizowanego). Zaleca się częstą kontrolę INR podczas i krótko po zakończeniu jednoczesnego podawania antybiotyków z doustnym lekiem przeciwzakrzepowym.

4.6. Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania meropenemu u kobiet w okresie ciąży lub dane te są ograniczone.

W badaniach na zwierzętach nie wykazano bezpośredniego ani pośredniego toksycznego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Ze względów bezpieczeństwa należy unikać stosowania meropenemu podczas ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy meropenem przenika do mleka ludzkiego. Wykrywano niewielkie stężenia meropenemu w mleku karmiących zwierząt. Biorąc pod uwagę korzyści z terapii dla matki, należy podjąć decyzję czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać leczenie meropenemem lub go nie podejmować.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań wpływu meropenemu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

W przeglądzie danych dotyczących 5026 zastosowań meropenemu u 4872 pacjentów, najczęściej notowanymi działaniami niepożądanymi związanymi z produktem leczniczym były: biegunka (2,3%), wysypka (1,4%), nudności i (lub) wymioty (1,4%) i odczyny zapalne w miejscu podania (1,1%). Najczęściej zgłaszanymi zmianami w wynikach badań laboratoryjnych po zastosowaniu meropenemu były: trombocytoza (1,6%) i zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (1,5-4,3%).

Wymienione w tabeli działania niepożądane o nieznanym częstości obserwowano po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu, lecz nie obserwowano ich u 2367 pacjentów zakwalifikowanych do przedrejestracyjnych badań klinicznych meropenemu podawanego dożylnie i domięśniowo.

Wszystkie działania niepożądane podano w poniższej tabeli zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz częstością: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) i częstość nieznaną (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania, objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

Tabela 1

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działanie
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Niezbyt często	drożdżycy jamy ustnej i pochwy
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Często	trombocytoza
	Niezbyt często	eozynofilia, małopłytkowość, leukopenia, neutropenia
	Częstość nieznaną	agranulocytoza, niedokrwistość hemolityczna
Zaburzenia układu immunologicznego	Częstość nieznaną	obrzęk naczynioruchowy, anafilaksja (patrz punkty 4.3 i 4.4)
Zaburzenia układu nerwowego	Często	ból głowy
	Niezbyt często	parestezje
	Rzadko	drgawki (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	biegunka, wymioty, nudności, ból brzucha
	Częstość nieznaną	zapalenie okrężnicy związane ze stosowaniem antybiotyku (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Często	zwiększenie aktywności aminotransferaz, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi
	Niezbyt często	zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	wysypka, świąd
	Niezbyt często	pokrzywka
	Częstość nieznaną	toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Niezbyt często	zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zwiększenie stężenia mocznika we krwi
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	stan zapalny, ból
	Niezbyt często	zakrzepowe zapalenie żył
	Częstość nieznaną	ból w miejscu podania

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181 C
02-222 Warszawa

Tel.: +48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309
e-mail: ndl@urpl.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek może wystąpić przedawkowanie względne, jeśli dawki nie zmodyfikowano w sposób opisany w punkcie 4.2. Ograniczone doświadczenie z okresu po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu wskazuje, że jeśli po przedawkowaniu wystąpią działania niepożądane, odpowiadają one profilowi działań niepożądanych opisanych w punkcie 4.8; są na ogół lekkie i ustępują po odstawieniu produktu leczniczego lub zmniejszeniu jego dawki. Należy rozważyć leczenie objawowe.

U pacjentów z prawidłową czynnością nerek produkt leczniczy jest szybko wydalany przez nerki.

Meropenem i jego metabolit można usunąć z organizmu za pomocą hemodializy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwbakteryjne do stosowania ogólnego; karbapenemy.
Kod ATC: J 01 DH 02.

Mechanizm działania

Działanie bakteriobójcze meropenemu polega na hamowaniu syntezy ściany komórkowej bakterii Gram-dodatnich i Gram-ujemnych przez wiązanie się z białkami wiążącymi penicyliny (PBP, ang. penicillin binding protein).

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne (PK/PD)

Wykazano, że podobnie jak w przypadku innych beta-laktamowych leków przeciwbakteryjnych, skuteczność działania meropenemu zależy od czasu, w jakim stężenie leku przekracza minimalne stężenie hamujące ($T > MIC$). W modelach nieklinicznych meropenem wykazywał działanie, gdy jego stężenia przekraczające MIC, określone dla drobnoustrojów wywołujących zakażenie, utrzymywały się w osoczu przez około 40% czasu pomiędzy kolejnymi dawkami. Takich wartości nie ustalono w warunkach klinicznych.

Mechanizm oporności

Oporność bakterii na meropenem może wynikać ze:

- (1) zmniejszonej przepuszczalności błony zewnętrznej bakterii Gram-ujemnych (na skutek zmniejszonego wytwarzania puryn),
- (2) zmniejszonego powinowactwa do docelowych białek wiążących penicyliny,
- (3) zwiększonej ekspresji składników pompy usuwającej produkt leczniczy z wnętrza komórki,
- (4) wytwarzania beta-laktamaz, które mogą hydrolizować karbapenemy.

Na terenie Unii Europejskiej notowano występowanie lokalnych skupisk zakażeń wywołanych bakteriami opornymi na karbapenemy.

Nie ma, wynikającej z mechanizmu, działania oporności krzyżowej między meropenemem i lekami z grupy chinolonów, aminoglikozydów, makrolidów i tetracyklin. Jednak bakterie mogą wykazywać

oporność na więcej niż jedną grupę antybiotyków, jeśli mechanizm jej powstawania obejmuje udział brak przepuszczalności i (lub) pompy usuwające lek z wnętrza komórki bakteryjnej.

Wartości graniczne

Poniżej przedstawiono wartości graniczne MIC zgodnie z zaleceniami Europejskiej Komisji Testowania Wrażliwości Drobnoustrojów (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST).

Kliniczne wartości graniczne MIC meropenemu wg EUCAST (2013-02-11, v. 3.1)		
Drobnoustrój	Wrażliwe (S) [mg/l]	Oporne (R) [mg/l]
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤2	>8
<i>Pseudomonas spp.</i>	≤2	>8
<i>Acinetobacter spp.</i>	≤2	>8
<i>Streptococcus</i> grupy A, B, C, G	odsyłacz 6	odsyłacz 6
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹	≤2	>2
Paciorkowce zieleniące ²	2	2
<i>Enterococcus spp.</i>	--	--
<i>Staphylococcus spp.</i>	odsyłacz 3	Odsyłacz 3
<i>Haemophilus influenzae</i> ¹ i <i>Moraxella catarrhalis</i> ²	≤2	>2
<i>Neisseria meningitidis</i> ^{2, 4}	≤0,25	>0,25
Bakterie beztlenowe Gram-dodatnie z wyjątkiem <i>Clostridium difficile</i>	≤2	>8
Bakterie beztlenowe Gram-ujemne	≤2	>8
<i>Listeria monocytogenes</i>	≤0,25	≤0,25
Wartości graniczne niezwiązane z żadnym gatunkiem ⁵	≤2	>8

¹ Stężenia graniczne meropenemu dla *Streptococcus pneumoniae* i *Haemophilus influenzae* w zapaleniu opon mózgowo-rdzeniowych wynoszą 0,25 mg/l (wrażliwy) i 1 mg/l (oporny).

² Szczepy, których MIC przekracza wartość graniczną S/I, są rzadkie lub do tej pory nienotowane. Identyfikację i testy lekowrażliwości takiego wyizolowanego szczepu trzeba powtórzyć i, w razie potwierdzenia wyniku, przesłać ten szczep do laboratorium referencyjnego. Do czasu uzyskania dowodu dotyczącego odpowiedzi klinicznej dla potwierdzonych szczepów, których MIC przekracza aktualną wartość graniczną oporności, należy je zgłaszać jako odporne.

³ O wrażliwości gronkowców na meropenem wnioskuje się na podstawie wrażliwości na cefoksytynę.

⁴ Stężenia graniczne meropenemu wobec *Neisseria meningitidis* dotyczą tylko zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych.

⁵ Stężenia graniczne niezwiązane z żadnym gatunkiem zostały określone głównie na podstawie danych PK/PD i są niezależne od rozkładu wartości MIC, określone dla poszczególnych gatunków. Stosuje się je tylko w odniesieniu do gatunków, którym nie określono specyficznych stężeń granicznych.

Stężenia graniczne niezwiązane z żadnym gatunkiem określono na podstawie następujących dawek: wartości graniczne EUCAST ustalono dla dawki dobowej 3 × 1000 mg meropenemu podawanego dożylnie w ciągu 30 minut - najniższa dawka.

Dawka 2 g podawana 3 codziennie była brana pod uwagę do poważnych infekcji i ustalenie stężenia granicznego I/R.

⁶ Wrażliwość beta-laktamu *Streptococcus* grupy A, B, C i G została wywnioskowana z podatności na penicylinę.

-- = Nie zaleca się badania wrażliwości, gdyż leczenie tym produktem leczniczym zakażeń wywołanych tymi gatunkami bakterii jest niecelowe. Szczepy mogą być zgłaszane jako R, bez uprzedniej kontroli.

Rozpowszechnienie oporności nabytej wybranego gatunku drobnoustroju może różnić się w zależności od lokalizacji geograficznej i czasu. Do oceny oporności konieczne są dane lokalne, zwłaszcza podczas leczenia ciężkich zakażeń. W razie konieczności, jeżeli częstość występowania

oporności na danym obszarze jest tak duża, że przydatność leku, przynajmniej w niektórych rodzajach zakażeń, może budzić wątpliwości, należy zasięgnąć porady specjalisty.
Listę niżej wymienionych patogenów utworzono na podstawie doświadczenia klinicznego i wytycznych terapeutycznych.

Gatunki zwykle wrażliwe

Tlenowe bakterie Gram-dodatnie

Enterococcus faecalis^s

Staphylococcus aureus (wrażliwe na metycylinę)^f

Staphylococcus species (wrażliwe na metycylinę) w tym *Staphylococcus epidermidis*

Streptococcus agalactiae (grupa B)

Grupa *Streptococcus milleri* (*S. anginosus*, *S. constellatus* i *S. intermedius*)

Streptococcus pneumoniae

Streptococcus pyogenes (grupa A)

Tlenowe bakterie Gram-ujemne

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

Beztlenowe bakterie Gram-dodatnie

Clostridium perfringens

Peptoniphilus asaccharolyticus

Peptostreptococcus species (w tym *P. micros*, *P. anaerobius*, *P. magnus*)

Beztlenowe bakterie Gram-ujemne

Bacteroides caccae

Grupa *Bacteroides fragilis*

Prevotella bivia

Prevotella disiens

Gatunki, wśród których może występować problem oporności nabytej

Tlenowe bakterie Gram-dodatnie

Enterococcus faecium^{s†}

Tlenowe bakterie Gram-ujemne

Acinetobacter species

Burkholderia cepacia

Pseudomonas aeruginosa

Organizmy o oporności naturalnej

Tlenowe bakterie Gram-ujemne

Stenotrophomonas maltophilia

Legionella species

Inne drobnoustroje

Chlamydophila pneumoniae

Chlamydophila psittaci

Coxiella burnetii

Mycoplasma pneumoniae

[§]Gatunki, które wykazują naturalną pośrednią wrażliwość

[‡]Wszystkie gronkowce odporne na metycylinę są odporne na meropenem

[†]Oporność $\geq 50\%$ w co najmniej jednym kraju UE.

Nosacizna i melioidoza. Stosowanie meropenemu u ludzi opiera się na danych z badań *in vitro* wrażliwości *B. mallei* i *B. pseudomallei* oraz z ograniczonych badań u ludzi. Lekarz prowadzący powinien zapoznać się z krajowymi i (lub) międzynarodowymi ustaleniami dotyczącymi leczenia nosacizny i melioidozy.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

U zdrowych osób średni okres półtrwania w osoczu wynosi około 1 godziny, średnia objętość dystrybucji około 0,25 l/kg (11-27 l) i średni klirens 287 ml/min dla dawki 250 mg, zmniejszający się do 205 ml/min dla dawki 2 g. Po podaniu dawek 500 mg, 1000 mg i 2000 mg w 30-minutowej infuzji średnie wartości C_{max} wynoszą, odpowiednio, około 23, 49 i 115 $\mu\text{g/ml}$, a odpowiadające im wartości AUC 39,3; 62,3 i 153 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. Po podaniu dawek 500 mg i 1000 mg w infuzji trwającej 5 minut wartości C_{max} wynoszą 52 i 112 $\mu\text{g/ml}$. Wielokrotne podawanie meropenemu co 8 godzin osobom z prawidłową czynnością nerek nie powoduje kumulacji leku.

Badanie u 12 pacjentów, którym po zabiegach chirurgicznych z powodu zakażenia w obrębie jamy brzusznej podawano meropenem w dawce 1000 mg co 8 godzin, wykazało porównywalne wartości C_{max} i okresu półtrwania z wartościami u osób zdrowych, ale większą objętość dystrybucji (27 l).

Dystrybucja

Średnie wiązanie meropenemu z białkami osocza wynosi około 2% i jest niezależne od stężenia.

Po szybkim podaniu (trwającym 5 minut lub krócej) farmakokinetyka przebiega dwuwykładniczo, ale jest to dużo mniej widoczne po 30-minutowej infuzji. Wykazano, że meropenem dobrze przenika do różnych płynów i tkanek, w tym płuc, wydzieliny oskrzelowej, żółci, płynu mózgowo-rdzeniowego, tkanek żeńskich narządów płciowych, skóry, powięzi, mięśni i wysięku do jamy otrzewnej.

Metabolizm

Meropenem jest metabolizowany w procesie hydrolizy pierścienia beta-laktamowego, z wytworzeniem nieczynnego mikrobiologicznie metabolitu. W warunkach *in vitro* meropenem wykazuje mniejszą niż imipenem wrażliwość na hydrolizę przez ludzką dehydropeptydazę-I (DHP-I), dlatego nie jest konieczne jednoczesne stosowanie inhibitora DHP-I.

Eliminacja

Meropenem jest wydalany głównie przez nerki w niezmienionej postaci. Około 70% (50-75%) podanej dawki wydalane jest w niezmienionej postaci w ciągu 12 godzin. Kolejne 28% wydalane jest w postaci mikrobiologicznie nieczynnego metabolitu. Wydalanie z kałem stanowi tylko około 2%

podanej dawki. Zmierzony klirens nerkowy i wpływ probenecydu wskazuje, że meropenem podlega zarówno przesączaniu kłębuszkowemu, jak i wydzielaniu w kanalikach nerkowych.

Niewydolność nerek

Zaburzenia czynności nerek powodują zwiększenie wartości AUC w osoczu i wydłużenie okresu półtrwania meropenemu. Wartość AUC zwiększała się 2,4-krotnie u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (Cl_{kr} 33-74 ml/min), 5-krotnie u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami (Cl_{kr} 4-23 ml/min) i 10-krotnie u pacjentów poddawanych hemodializie (Cl_{kr} <2 ml/min) w porównaniu z osobami z prawidłową czynnością nerek (Cl_{kr} >80 ml/min). Wartość AUC dla nieczynnego mikrobiologicznie metabolitu z otwartym pierścieniem była także znacząco zwiększona u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Zaleca się modyfikację dawki u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.2).

Meropenem jest usuwany metodą hemodializy, a klirens podczas hemodializy jest około 4-krotnie większy niż u pacjentów z bezmoczem.

Niewydolność wątroby

Badanie przeprowadzone u pacjentów z poalkoholową marskością wątroby wykazało, że choroba wątroby nie wpływa na farmakokinetykę meropenemu po podaniu dawek wielokrotnych.

Dorośli pacjenci

Badania przeprowadzone u osób chorych nie wykazały znaczących różnic w farmakokinetyce w porównaniu z osobami zdrowymi z równoważną czynnością nerek. W modelu populacyjnym opracowanym na podstawie danych pochodzących od 79 pacjentów z zakażeniem w obrębie jamy brzusznej lub zapaleniem płuc, wykazano zależność objętości centralnego kompartmentu od masy ciała, a klirensu od klirensu kreatyniny i wieku.

Dzieci i młodzież

Badania farmakokinetyki u niemowląt i dzieci z zakażeniem wykazały, że wartości C_{max} po podaniu meropenemu w dawkach 10, 20 i 40 mg/kg mc. były zbliżone do wartości u dorosłych po podaniu dawek, odpowiednio 500, 1000 i 2000 mg. Porównanie wykazało zgodność danych farmakokinetycznych w zakresie dawek i okresów półtrwania, z danymi obserwowanymi u dorosłych, z wyjątkiem najmłodszych dzieci (w wieku <6 miesięcy, u których $t_{1/2}$ wynosi 1,6 godziny). Średni klirens meropenemu wynosił 5,8 ml/min/kg mc. (6-12 lat), 6,2 ml/min/kg mc. (2-5 lat), 5,3 ml/min/kg mc. (6-23 miesięcy) i 4,3 ml/min/kg mc. (2-5 miesięcy). Około 60% dawki jest wydalane z moczem w ciągu 12 godzin w postaci meropenemu, a następnie 12% w postaci metabolitu. Stężenie meropenemu w płynie mózgowo-rdzeniowym u dzieci z zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych stanowi około 20% stężenia w osoczu, jednak istnieje znacząca zmienność osobnicza.

Farmakokinetyka meropenemu u noworodków wymagających leczenia przeciwzakaźnego wykazywała większy klirens u noworodków w starszym wieku chronologicznym lub ciążowym, z ogólnym średnim okresem półtrwania wynoszącym 2,9 godziny. Symulacja Monte Carlo przeprowadzona w oparciu o populacyjny model farmakokinetyczny wykazała, że podawanie dawki 20 mg/kg mc. co 8 godzin zapewniało utrzymywanie się stężenia meropenemu powyżej wartości MIC określonych dla *P. aeruginosa* przez ponad 60% czasu ($T > MIC$) między kolejnymi dawkami u 95% wcześniaków i u 91% noworodków urodzonych o czasie.

Osoby w podeszłym wieku

Badania farmakokinetyki u zdrowych osób w podeszłym wieku (65-80 lat) wykazały zmniejszenie klirensu osoczowego, co korelowało ze związanym z wiekiem zmniejszeniem klirensu kreatyniny i mniejszą redukcją klirensu pozanerkowego. Zmiana dawki u pacjentów w podeszłym wieku nie jest konieczna poza przypadkami umiarkowanych lub ciężkich zaburzeń czynności nerek (patrz punkt 4.2).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania na zwierzętach wskazują, że meropenem jest dobrze tolerowany przez nerki. Histologicznie dowiedzione uszkodzenie kanalików nerkowych obserwowano u myszy i psów jedynie po jednorazowym podaniu dawek 2000 mg/kg mc. i większych oraz w badaniu u małp otrzymujących dawkę 500 mg/kg mc. przez 7 dni.

Meropenem jest na ogół dobrze tolerowany przez ośrodkowy układ nerwowy. Działanie na OUN obserwowano w badaniach toksyczności ostrej u gryzoni po podaniu dawek przekraczających 1000 mg/kg mc.

Wartość LD50 meropenemu u gryzoni po podaniu dożylnym jest większa niż 2000 mg/kg mc.

W trwających do 6 miesięcy badaniach z dawkami wielokrotnymi meropenemu obserwowano tylko niewielkie zmiany, w tym zmniejszenie parametrów krwinek czerwonych u psów.

W konwencjonalnych badaniach na szczurach po podaniu dawek do 750 mg/kg mc. i na małpach po podaniu dawek do 360 mg/kg mc. nie dowiedziono ani działania mutagennego, ani toksycznego wpływu na reprodukcję, w tym działania teratogennego.

We wstępnym badaniu na małpach stwierdzono zwiększenie częstości poronień po podaniu dawki 500 mg/kg mc.

Nie stwierdzono zwiększonej wrażliwości na meropenem młodych zwierząt w porównaniu z osobnikami dorosłymi. Produkt leczniczy w postaci dożylnej był dobrze tolerowany przez zwierzęta.

W badaniach na zwierzętach meropenem i jego jedyny metabolit miały podobny profil toksyczności.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu węglan bezwodny

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

30 miesięcy.

Sporządzony roztwór

Stabilność chemiczna i fizyczna została wykazana przez 1 godzinę w temperaturze 25°C i od 2°C do 8°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy zużyć natychmiast.

Wstrzyknięcie

W celu podania meropenemu w szybkim wstrzyknięciu dożylnym należy rozpuścić proszek w jałowej wodzie do wstrzykiwań, do końcowego stężenia 50 mg/ml.

Infuzja

W celu podania meropenemu w infuzji dożylniej proszek można rozpuścić bezpośrednio w 0,9% roztworze chlorku sodu lub 5% roztworze glukozy do infuzji, do końcowego stężenia 10 mg/ml.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.
Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozpuszczeniu, patrz punkt 6.3.
Nie zamrażać przygotowanego roztworu.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Meropenem Medipha Sante, 500 mg

Fiolka o pojemności 20 ml, z bezbarwnego szkła (typu I), z korkiem z gumy chlorobutylowej i aluminiowym uszczelnieniem typu *flip-off*. Fiolka zawiera 674,2 mg proszku,

Meropenem Medipha Sante, 1 g

Fiolka o pojemności 30 ml, z bezbarwnego szkła (typu I), z korkiem z gumy chlorobutylowej i aluminiowym typu *flip-off*. Fiolka zawiera 1348,4 mg proszku.

Produkt leczniczy dostępny jest w opakowaniach zawierających 1 fiolkę lub 10 fiolek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Wstrzyknięcie

W celu podania meropenemu w szybkim wstrzyknięciu dożylnym należy rozpuścić proszek w jałowej wodzie do wstrzykiwań, do końcowego stężenia 50 mg/ml.

Infuzja

W celu podania meropenemu w infuzji dożylniej proszek można rozpuścić bezpośrednio w 0,9% roztworze chlorku sodu lub 5% roztworze glukozy do infuzji, do końcowego stężenia 10 mg/ml.

Każda fiolka przeznaczona jest wyłącznie do jednorazowego użycia.

W trakcie sporządzania roztworu oraz jego podawania należy zachować standardowe warunki aseptyki.

Fiolkę ze sporządzonym roztworem należy wstrząsnąć przed użyciem.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

MEDIPHA SANTE
Les Fjords - Immeuble Oslo
19 avenue de Norvège
91953 COURTABOEUF Cedex
Francja

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO