

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Meropenem ACIC, 500 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji
Meropenem ACIC, 1 g, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Meropenem ACIC, 500 mg
Każda fiolka zawiera 500 mg meropenemu w postaci meropenemu trójwodnego.

Meropenem ACIC, 1 g
Każda fiolka zawiera 1 g meropenemu w postaci meropenemu trójwodnego.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każda fiolka 500 mg zawiera 104 mg węglańu sodu w ilości odpowiadającej około 2,0 mEq sodu (około 45 mg).

Każda fiolka 1g zawiera 208 mg węglańu sodu w ilości odpowiadającej około 4,0 mEq sodu (około 90 mg).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji
Krystaliczny proszek biały do jasnożółtego.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Meropenem ACIC jest wskazany do leczenia następujących zakażeń u dorosłych i dzieci w wieku powyżej 3 miesięcy (patrz punkty 4.4 i 5.1):

- zapalenie płuc, w tym pozaszpitalne i szpitalne zapalenie płuc
- zapalenie oskrzeli i płuc w przebiegu mukowiscydozy;
- powikłane zakażenia dróg moczowych;
- powikłane zakażenia w obrębie jamy brzusznej;
- zakażenia śród- i poporodowe;
- powikłane zakażenia skóry i tkanek miękkich;
- ostre bakteryjne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych.

Produkt leczniczy Meropenem ACIC można stosować w leczeniu gorączkujących pacjentów z neutropenią, jeżeli podejrzewa się, że gorączka spowodowana jest zakażeniem bakteryjnym.

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Poniższe tabele zawierają ogólne zalecenia dotyczące dawkowania.

Dawka i czas leczenia meropenemem powinny uwzględniać rodzaj leczonego zakażenia, w tym jego ciężkość i odpowiedź kliniczną.

Dawkowanie

U dorosłych i młodzieży dawka 2 g, trzy razy na dobę i dawka do 40 mg/kg mc. trzy razy na dobę u dzieci może być szczególnie właściwa podczas leczenia niektórych rodzajów zakażeń, takich jak zakażenia szpitalne bakteriami *Pseudomonas aeruginosa* lub *Acinetobacter* spp.

Należy dodatkowo rozważyć schemat dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz poniżej).

Dorośli i młodzież

Zakażenie	Dawka podawana co 8 godzin
Zapalenie płuc, w tym pozaszpitalne i szpitalne zapalenie płuc	500 mg lub 1 g
Zapalenie 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
Zakażenie śród- i poporodowe	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 gorączkujących pacjentów z neutropenią	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 w trwającym około 5 minut wstrzyknięciu dożylnym (bolusie). Dostępne dane potwierdzające bezpieczeństwo stosowania u dorosłych dawki 2 g we wstrzyknięciu dożylnym (*bolus*) są ograniczone.

Zaburzenie czynności nerek

Dawkę dla dorosłych i młodzieży należy zmodyfikować, jeśli klirens kreatyniny jest mniejszy niż 51 ml/min, patrz niżej. Dane potwierdzające taką modyfikację 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 wyżej)	Częstość podawania
26–50	jedna 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 metodą hemodializy i hemofiltracji. Odpowiednią dawkę należy podać po zakończeniu cyklu hemodializy.

Nie ustalono zaleceń odnośnie 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 klirensiem kreatyniny większym niż 50 ml/min modyfikacja dawki nie jest konieczna.

Dzieci i młodzież

Dzieci w wieku poniżej 3 miesięcy

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności meropenemu u dzieci w wieku poniżej 3 miesięcy ani nie ustalono dla nich optymalnego schematu dawkowania. Jednak ograniczone dane farmakokinetyczne świadczą o tym, 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 niżej przedstawiono zalecane schematy dawkowania;

Zakażenie	Dawka podawana co 8 godzin
Zapalenie płuc, w tym pozaszpitalne i szpitalne zapalenie płuc	10 lub 20 mg/kg
Zapalenie płuc i oskrzeli w przebiegu mukowiscydozy	40 mg/kg
Powikłane zakażenia dróg moczowych	10 lub 20 mg/kg
Powikłane zakażenia w obrębie jamy brzusznej	10 lub 20 mg/kg
Powikłane zakażenia skóry i tkanek miękkich	10 lub 20 mg/kg
Ostre, bakteryjne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych	40 mg/kg
Leczenie gorączkujących pacjentów z neutropenią	20 mg/kg

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.

Sposób podawania

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

4.3 Przeciwwskazania

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

Nadwrażliwość na którykolwiek lek przeciwbakteryjny z grupy karbapenemów.

Ciężka nadwrażliwość (np. reakcje anafilaktyczne, ciężkie reakcje skórne) na którykolwiek inny lek przeciwbakteryjny z grupy beta-laktamów (np. penicyliny lub cefalosporyny).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Wybierając meropenem do leczenia konkretnego pacjenta należy ocenić przydatność podawania leku 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.

Tak jak w przypadku wszystkich antybiotyków beta-laktamowych, odnotowano ciężkie i sporadyczne śmiertelne 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 przeprowadzić szczegółowy wywiad dotyczący występowania w przeszłości reakcji nadwrażliwości na antybiotyki beta-laktamowe.

W przypadku wystąpienia ciężkiej reakcji alergicznej należy przerwać podawanie produktu leczniczego i wdrożyć odpowiednie postępowanie.

Podczas stosowania prawie każdego leku przeciwbakteryjnego, w tym meropenemu, odnotowano występowanie zapalenia okrężnicy związanego ze stosowaniem antybiotyków i rzekomobłoniastego zapalenia okrężnicy o nasileniu od lekkiego do zagrażającego życiu. Dlatego ważne jest, aby wziąć pod uwagę takie rozpoznanie u pacjentów, u których biegunka wystąpi podczas lub po zakończeniu leczenia meropenemem (patrz punkt 4.8). Należy rozważyć przerwanie podawania leku 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 istniejącymi uprzednio zaburzeniami czynności wątroby podczas leczenia meropenemem należy kontrolować czynność wątroby. 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 i kwasu walproinowego/walproinianu sodu (patrz punkt 4.5).

Meropenem ACIC 500 mg: Meropenem ACIC 500 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji zawiera sól.

Meropenem ACIC 1 g: Meropenem ACIC 1 g, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji zawiera sól.

Meropenem ACIC 500 mg: Ten produkt leczniczy zawiera około 2,0 mEq sodu na dawkę 500 mg, co należy wziąć pod uwagę u pacjentów kontrolujących zawartość sodu w diecie.

Meropenem ACIC 1 g: Ten produkt leczniczy zawiera około 4,0 mEq sodu na dawkę 1 g, co należy wziąć pod uwagę u pacjentów kontrolujących zawartość sodu w diecie.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono specyficznych badań dotyczących interakcji z innymi niż probenecyd produktami leczniczymi. Probenecyd konkuruje z meropenemem o aktywne 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, jeżeli 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 należy spodziewać się interakcji z innymi lekami, zachodzących w tym mechanizmie.

Jednoczesne podawanie kwasu walproinowego i karbapenemów powodowało w ciągu dwóch dni zmniejszenie się stężenia kwasu walproinowego we krwi o 60%–100%. Zmniejszanie się stężenia następuje szybko, jest duże i nie wydaje się możliwe do opanowania, dlatego należy unikać skojarzonego stosowania kwasu walproinowego i karbapenemów (patrz punkt 4.4).

Doustne leki przeciwzakrzepowe

Jednoczesne stosowanie antybiotyków i warfaryny może nasilać jej działanie przeciwzakrzepowe. U pacjentów, którzy otrzymywali jednocześnie leki przeciwbakteryjne donoszono o wielu przypadkach zwiększenia działania przeciwzakrzepowego doustnych leków przeciwzakrzepowych, w tym warfaryny. Ryzyko może zależeć od rodzaju zakażenia, wieku i stanu ogólnego pacjenta, dlatego trudno jest ocenić wpływ stosowanego antybiotyku na zwiększenie INR (międzynarodowy wskaźnik znormalizowany, ang. *International Normalized Ratio*). Podczas i krótko po jednoczesnym podaniu antybiotyków i doustnego leku przeciwzakrzepowego zaleca się częstą kontrolę INR.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Płodność

Brak danych odnośnie potencjalnego oddziaływania meropenemu na płodność mężczyzn i kobiet.

Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania meropenemu u kobiet w okresie ciąży.

Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

W celu zachowania ostrożności, zaleca się unikać stosowania meropenemu w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Notowano wydzielanie niewielkich ilości meropenemu z mlekiem kobiety. Meropenemu nie należy stosować u kobiet karmiących piersią, chyba że spodziewane korzyści dla matki przewyższają ryzyko dla dziecka.

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 leku były: biegunka (2,3%), wysypka (1,4%), nudności/wymioty (1,4%) oraz odczyny zapalne w miejscu iniekcji (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 odnotowano po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu, lecz nie obserwowano ich u 2367 pacjentów, którzy brali udział w

badaniach klinicznych meropenemu podawanego dożylnie i domięśniowo przed uzyskaniem dopuszczenia do obrotu.

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 ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) i częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania, reakcje niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 1		
Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działanie niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Niezbyt często	drożdżycy jamy ustnej i pochwy
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Często	trombocytemia
	Niezbyt często	eozynofilia, małopłytkowość, leukopenia, neutropenia
	Nieznana	agranulocytoza, niedokrwistość hemolityczna
Zaburzenia układu immunologicznego	Nieznana	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
	Nieznana	zapalenie okrężnicy związane ze stosowaniem antybiotyku (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia wątroby	Często	zwiększenie aktywności aminotransferaz, fosfatazy zasadowej lub dehydrogenazy mleczanowej we krwi
	Niezbyt często	zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	wysypka, świąd
	Niezbyt często	pokrzywka
	Nieznana	toksyczne martwice oddzielanie naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy, Zespół osutki polekowej z eozynofilią i objawami układowymi (ang. DRESS Syndrome).
Zaburzenia nerek i dróg	Nieznana	zwiększenie stężenia kreatyniny

moczowych		we krwi, zwiększenie stężenia mocznika we krwi
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	stan zapalny, ból
	Niezbyt często	zakrzepowe zapalenie żył
	Nieznana	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, ul. Al. Jerozolimskie 181C PL-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; mają na ogół niewielkie nasilenie i ustępują po odstawieniu leku 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 metodą hemodializy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwbakteryjne do stosowania ogólnego; karbapenemy, kod ATC: J01DH02

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 między 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 poryn), (2) zmniejszonego powinowactwa do docelowych białek wiążących penicyliny, (3) zwiększonej ekspresji składników

pompy usuwającej lek z wnętrza komórki i (4) wytwarzania beta-laktamaz, które mogą hydrolizować karbapenemy.

Na terenie Unii Europejskiej donoszono o występowaniu 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 bakteria może wykazywać oporność na więcej niż jedną grupę antybiotyków, jeśli w mechanizmie jej powstania bierze udział brak przepuszczalności i (lub) pomp(y) usuwające produkt leczniczy z wnętrza komórki bakteryjnej.

Stężenia graniczne

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

Kliniczne wartości graniczne MIC meropenemu wg EUCAST (2009-06-05, v. 3.1)

Drobnoustrój	Wrażliwe (susceptible, S) (mg/l)	Oporne (resistant, R) (mg/l)
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 2	> 8
<i>Pseudomonas</i>	≤ 2	> 8
<i>Acinetobacter</i>	≤ 2	> 8
Grupy <i>Streptococcus</i> A, B, C, G	≤ 2	> 2
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹	≤ 2	> 2
Inne paciorkowce	2	2
<i>Enterococcus</i>	--	--
<i>Staphylococcus</i> ²	odsyłacz 3	odsyłacz 3
<i>Haemophilus influenzae</i> ¹ i <i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 2	> 2
<i>Neisseria meningitidis</i> ^{2, 4}	≤ 0,25	> 0,25
Bakterie beztlenowe Gram-dodatnie	≤ 2	> 8
Bakterie beztlenowe Gram-ujemne	≤ 2	> 8
Stężenia graniczne niezwiązane z żadnym gatunkiem ⁵	≤ 2	> 8

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

² Szczepy, których MIC przekracza wartość graniczną S/I, są rzadkie lub do tej pory nie notowane. 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 metycylinę.

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 dla gatunków niewymienionych w tabeli i jej odnośnikach.

-- = Nie zaleca się badania wrażliwości, gdyż leczenie tym produktem leczniczym zakażeń wywołanych tymi gatunkami bakterii jest niecelowe.

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 należy zasięgnąć porady specjalisty, jeżeli częstość występowania oporności na danym obszarze jest tak duża, że przydatność produktu leczniczego (przynajmniej w niektórych rodzajach zakażeń) może budzić wątpliwości.

Listę niżej wymienionych patogenów utworzono na podstawie doświadczenia klinicznego i wytycznych terapeutycznych.

Gatunki zwykle wrażliwe

Tlenowe bakterie Gram-dodatnie:

Enterococcus faecalis^{\$}

Staphylococcus aureus (wrażliwe na metycylinę)[£]

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

Streptococcus agalactiae (grupa B)

Grupa *Streptococcus milleri* (*S. anginosus*, *S. constellatus*, and *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^{§†}

Tlenowe bakterie Gram-ujemne
Acinetobacter species
Burkholderia cepacia
Pseudomonas aeruginosa

Organizmy o oporności wrodzonej
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.

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, 1 000 mg i 2 000 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 $\mu\text{g}\cdot\text{godz./ml}$. Po podaniu dawek 500 mg i 1 000 mg w infuzji trwającej 5 minut wartości C_{max} wynoszą 52 i 112 $\mu\text{g/ml}$. Wielokrotne podawanie meropenemu osobom z prawidłową czynnością nerek w odstępach 8 godzin nie powoduje kumulacji leku.

Badanie u 12 pacjentów, którym po zabiegach chirurgicznych z powodu zakażenia w obrębie jamy brzusznej podawano meropenem w dawce 1 000 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 ciągu 12 godzin w niezmienionej postaci, a kolejne 28% w postaci mikrobiologicznie nieczynnego metabolitu. Wydalanie z kałem stanowi tylko około 2% podanej dawki. Zmierzony klirens nerkowy i wpływ probenecydu wskazują, 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 (CrCl 33–74 ml/min), 5-krotnie u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami (CrCl 4–23 ml/min) i 10-krotnie u pacjentów poddawanych hemodializie (CrCl < 2 ml/min) w porównaniu z osobami z prawidłową czynnością nerek (CrCl > 80 ml/min). U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek wartość AUC dla nieczynnego mikrobiologicznie metabolitu z otwartym pierścieniem była także znacząco zwiększona.

U pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek zaleca się modyfikację dawki (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

W badaniu z udziałem pacjentów z poalkoholową marskością wątroby wykazano brak wpływu choroby wątroby na właściwości farmakokinetyczne meropenemu po podaniu dawek wielokrotnych.

Dorośli

Badania farmakokinetyczne przeprowadzone u osób chorych nie wykazały znaczących różnic w porównaniu z farmakokinetyką u osób zdrowych z równoważną czynnością nerek. W modelu populacyjnym opracowanym na podstawie danych 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

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, 1 000 i 2 000 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). W ciągu 12 godzin około 60% dawki jest wydalane w moczu w postaci meropenemu, a następne 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 przeciwwązkowego wykazywała większy klirens u noworodków w starszym wieku chronologicznym lub ciążowym, z ogólnym średnim okresem półtrwania wynoszącym 2,9 godziny. U 95% wcześniaków i u 91% noworodków urodzonych o czasie, 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.

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. U pacjentów w podeszłym wieku zmiana dawki 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 $\geq 2\ 000$ mg/kg mc. oraz w badaniu u małp otrzymujących przez 7 dni dawkę 500 mg/kg mc.

Meropenem jest na ogół dobrze tolerowany przez ośrodkowy układ nerwowy. W badaniach toksyczności ostrej u gryzoni obserwowano działanie na ośrodkowy układ nerwowy po podaniu dawek przekraczających 1 000 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 czerwonych krwinek u psów.

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

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

U młodych zwierząt w porównaniu z osobnikami dorosłymi nie stwierdzono zwiększonej wrażliwości na meropenem. 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

36 miesięcy

Po odtworzeniu: przygotowane roztwory do wstrzykiwań lub infuzji należy podawać natychmiast po sporządzeniu.

Czas od rozpoczęcia rozpuszczenia do zakończenia wstrzyknięcia dożylnego nie powinien przekraczać jednej godziny.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Ten produkt leczniczy nie wymaga żadnych specjalnych warunków przechowywania. Warunki przechowywania produktu leczniczego po odtworzeniu, patrz punkt 6.3.

Nie zamrażać przygotowanego roztworu.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Meropenem ACIC, 500 mg:

674 mg proszku w fiolkach o pojemności 20 ml z bezbarwnego szkła typu I, z korkiem z gumy chlorobutylovej i aluminiowym wieczkiem w tekturowym pudełku.

Meropenem ACIC, 1 g:

1 348 mg proszku w fiolkach o pojemności 30 ml z bezbarwnego szkła typu I, z korkiem z gumy chlorobutylovej i aluminiowym wieczkiem w tekturowym pudełku.

Produkt leczniczy dostępny jest w opakowaniach zawierających 1 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

Meropenem stosowany do szybkiego wstrzyknięcia dożylnego można rozpuścić w jałowej wodzie do wstrzykiwań.

Infuzja

Zawartość fiołki z meropenemem stosowanym w infuzji dożylny można rozpuścić bezpośrednio w 0,9% roztworze chlorku sodu lub 5% roztworze glukozy do infuzji.

Każda fiołka przeznaczona jest wyłącznie do jednorazowego użycia.

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

Przed użyciem roztwór należy wstrząsnąć.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

BIOTON S.A
ul. Starościńska 5,
02-516 Warszawa
Polska

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

500mg: 21928

1g: 21929

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

12/06/2014

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO