

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Meropenem Genoptim 500 mg
Każda fiolka zawiera meropenem trójwodny w ilości równoważnej 500 mg bezwodnego meropenemu.

Meropenem Genoptim 1000 mg
Każda fiolka zawiera meropenem trójwodny w ilości równoważnej 1000 mg bezwodnego meropenemu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każda fiolka 500 mg zawiera 104 mg sodu węglanu, co jest równoważne około 2 mEq sodu (około 45 mg).

Każda fiolka 1000 mg zawiera 208 mg sodu węglanu, co jest równoważne około 4 mEq sodu (około 90 mg).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji.
Biały do jasnożółtego proszek.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

- Ciężkie zapalenie płuc, w tym szpitalne i tzw. respiratorowe zapalenie płuc,
- Zakażenia oskrzelowo-płucne w przebiegu mukowiscydozy,
- Powikłane zakażenia układu moczowego,
- Powikłane zakażenia jamy brzusznej,
- Zakażenia śródporodowe i poporodowe,
- Powikłane zakażenia skóry i tkanek miękkich,
- Ostre bakteryjne zapalenie opon mózgowych.

Produkt Meropenem Genoptim może być stosowany w leczeniu pacjentów z neutropenią z gorączką, u których istnieje podejrzenie zakażenia bakteryjnego.

Leczenie pacjentów z bakteriami, która występuje w związku z którymkolwiek z wyżej wymienionych zakażeń lub jest podejrzewana o taki związek.

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Poniższe tabele przedstawiają ogólne zalecenia dotyczące dawkowania.

Podczas ustalania dawki meropenemu oraz czasu trwania leczenia należy uwzględnić rodzaj zakażenia, które będzie leczone, w tym jego ciężkość i odpowiedź kliniczną.

Dawka do 2 g trzy razy na dobę u dorosłych i młodzieży oraz do 40 mg/kg trzy razy na dobę u dzieci może być szczególnie odpowiednia podczas leczenia niektórych rodzajów zakażenia, takich jak zakażenia spowodowane mniej wrażliwymi rodzajami bakterii (np. *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*) lub podczas leczenia bardzo ciężkich zakażeń.

Dodatkowego rozważania wymaga dawkowanie u pacjentów z niewydolnością nerek (patrz poniżej).

Dorośli i młodzież

| Rodzaj zakażenia | Dawka podawana co 8 godzin |
|--|----------------------------|
| Ciężkie zapalenie płuc, w tym szpitalne zapalenie płuc i tzw. respiratorowe zapalenie płuc | 500 mg lub 1 g |
| Zakażenia oskrzelowo-płucne w przebiegu mukowiscydozy | 2 g |
| Powikłane zakażenia układu moczowego | 500 mg lub 1 g |
| Powikłane zakażenia jamy brzusznej | 500 mg lub 1 g |
| Zakażenia śródporodowe i poporodowe | 500 mg lub 1 g |
| Powikłane zakażenia skóry i tkanek miękkich | 500 mg lub 1 g |
| Ostre bakteryjne zapalenie opon mózgowych | 2 g |
| Leczenie gorączkujących pacjentów z neutropenią | 1 g |

Meropenem jest zwykle podawany w postaci infuzji dożylnnej trwającej około 15 do 30 minut (patrz punkty 6.2, 6.3 i 6.6).

Alternatywnie, dawki do 1 g można podawać w postaci wstrzyknięcia dożylnego trwającego około 5 min. Dane na temat bezpieczeństwa podawania dorosłym lub młodzieży dawki 2 g jako wstrzyknięcia dożylnego w postaci bolusu są ograniczone.

Niewydolność nerek

Dawkę dla dorosłych i dzieci należy odpowiednio dostosować, jak przedstawiono poniżej, gdy klirens kreatyniny wynosi mniej niż 51 mL/min. Dane na temat dostosowania dawki jednostkowej wynoszącej 2 g są ograniczone.

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

Meropenem jest usuwany w trakcie hemodializy i hemofiltracji. Wymagana dawka powinna być podana po zakończeniu procesu hemodializy.

Zalecana dawka dla pacjentów poddawanych dializie otrzewnowej nie została ustalona.

Niewydolność wątroby

Brak konieczności dostosowania dawki u pacjentów z niewydolnością wątroby (patrz punkt 4.4).

Dawkowanie u pacjentów w podeszłym wieku

Brak konieczności dostosowania dawki u pacjentów w podeszłym wieku z prawidłową czynnością nerek lub klirensem kreatyniny wynoszącym powyżej 50 mL/min.

Dzieci

Dzieci w wieku poniżej 3 miesięcy

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności meropenemu u dzieci w wieku poniżej 3 miesięcy, a także nie określono optymalnego schematu dawkowania. Jednakże ograniczone dane farmakokinetyczne wskazują, że 20 mg/kg co 8 godzin może być dawkowaniem odpowiednim (patrz punkt 5.2).

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

Zalecane dawkowanie przedstawiono w tabeli poniżej:

| Rodzaj zakażenia | Dawka podawana co 8 godzin |
|---|----------------------------|
| Ciężkie zapalenie płuc, w tym szpitalne i tzw. respiratorowe zapalenie płuc | 10 lub 20 mg/kg |
| Zakażenia oskrzelowo-płucne w przebiegu mukowiscydozy | 40 mg/kg |
| Powikłane zakażenia układu moczowego | 10 lub 20 mg/kg |
| Powikłane zakażenia jamy brzusznej | 10 lub 20 mg/kg |
| Powikłane zakażenia skóry i tkanek miękkich | 10 lub 20 mg/kg |
| Ostre bakteryjne zapalenie opon mózgowych | 40 mg/kg |
| Leczenie gorączkujących pacjentów z neutropenią | 20 mg/kg |

Dzieci o masie ciała powyżej 50 kg

Należy podawać dawki przewidziane dla dorosłych.

Brak doświadczenia u dzieci z zaburzeniami czynności nerek.

Sposób podawania

Meropenem jest zwykle podawany w postaci infuzji dożylnych trwającej około 15 do 30 minut (patrz punkty 6.2, 6.3 i 6.6). Alternatywnie, dawki meropenemu do 20 mg/kg można podawać w postaci wstrzyknięcia dożylnego trwającego około 5 min. Dane na temat bezpieczeństwa podawania dzieciom dawki 40 mg/kg jako wstrzyknięcia dożylnego w postaci bolusu są ograniczone.

W celu zapoznania się z instrukcjami dotyczącymi rekonstytucji produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

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

Nadwrażliwość na jakikolwiek inny środek przeciwbakteryjny z grupy karbapenemów.

Ciężka nadwrażliwość (np. reakcje anafilaktyczne, ciężkie reakcje skórne) na którykolwiek środek przeciwbakteryjny będący pochodną betalaktamową innego typu (np. penicyliny lub cefalosporyny).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Wybierając meropenem do leczenia danego pacjenta, należy wziąć pod uwagę trafność zastosowania środka przeciwbakteryjnego z grupy karbapenemów na podstawie takich czynników jak: stopień

ciężkości zakażenia, występowanie oporności na inne odpowiednie leki przeciwbakteryjne oraz ryzyko związane z wyborem w przypadku bakterii opornych na karbapenemy.

Oporność na *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* i *Acinetobacter* spp .

Oporność na karbapenemy szczepów z rodziny *Enterobacteriaceae* lub z gatunku *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* jest zróżnicowana na terenie Europy. Osoba ordynująca lek powinna wziąć pod uwagę lokalną częstość występowania szczepów opornych na karbapenemy.

Reakcje nadwrażliwości

Podobnie jak w przypadku wszystkich antybiotyków beta-laktamowych, donoszono o wystąpieniu ciężkich i sporadycznie śmiertelnych reakcji nadwrażliwości (patrz punkty 4.3 i 4.8).

Pacjenci z nadwrażliwością na karbapenemy, penicyliny lub inne antybiotyki beta-laktamowe w wywiadzie mogą być również nadwrażliwi na meropenem. Przed rozpoczęciem leczenia meropenemem należy przeprowadzić dokładny wywiad dotyczący wcześniejszych reakcji nadwrażliwości na antybiotyki beta-laktamowe.

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

Ciężkie działania niepożądane dotyczące skóry (ang. severe cutaneous adverse reactions, SCAR), takie jak zespół Stevensa-Johnsona (ang. Stevens-Johnson syndrome, SJS), toksyczna nekroliza naskórka (zespół Lyella, ang. toxic epidermal necrolysis, TEN), osutka polekowa z eozynofilią i objawami układowymi (ang. drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS), rumień wielopostaciowy (ang. erythema multiforme, EM) i ostra uogólniona osutka kropkowa (ang. acute generalised exanthematous pustulosis, AGEP) zgłaszano u pacjentów otrzymujących meropenem (patrz punkt 4.8). Jeśli pojawią się objawy przedmiotowe i podmiotowe wskazujące na wystąpienie tych reakcji, należy natychmiast przerwać stosowanie meropenemu i rozważyć leczenie alternatywne.

Zapalenie jelit związane ze stosowaniem antybiotyków

W przypadku prawie wszystkich leków przeciwbakteryjnych, w tym meropenemu, donoszono o występowaniu związanego z antybiotykami zapalenia okrężnicy i rzekomobłoniastego zapalenia okrężnicy, których stopień ciężkości może wahać się od łagodnego do zagrażającego życiu. Dlatego ważne jest uwzględnienie tej diagnozy u pacjentów, u których występuje biegunka w trakcie lub po zastosowaniu meropenemu (patrz punkt 4.8). Należy rozważyć przerwanie leczenia meropenemem i zastosowanie właściwego leczenia dla *Clostridium difficile*. Nie należy podawać leków hamujących perystaltykę.

Drgawki

Niezbyt często donoszono o wystąpieniu drgawek w czasie stosowania karbapenemów, w tym meropenemu (patrz punkt 4.8).

Monitorowanie czynności wątroby

Z uwagi na ryzyko hepatotoksyczności (zaburzenia czynności wątroby z cholestazą i cytolizą) (patrz punkt 4.8) podczas leczenia meropenemem należy dokładnie monitorować czynność wątroby.

Stosowanie u pacjentów z chorobą wątroby: u pacjentów z istniejącymi wcześniej zaburzeniami czynności wątroby w czasie leczenia meropenemem należy ściśle kontrolować czynność wątroby. Nie ma konieczności dostosowania dawkowania (patrz punkt 4.2).

Potwierdzenie serokonwersji (obecności przeciwciał) w bezpośrednim teście antyglobulinowym (odczyn Coombsa)

Podczas leczenia meropenemem wynik bezpośredniego lub pośredniego testu Coombsa może być dodatni.

Jednoczesne stosowanie meropenemu i kwasu walproinowego i (lub) walproinianu sodu / walpromidu
Nie zaleca się jednoczesnego stosowania meropenemu i kwasu walproinowego i (lub) walproinianu sodu/ walpromidu (patrz punkt 4.5).

Meropenem Genoptim zawiera sól.

Meropenem Genoptim 500 mg: produkt leczniczy zawiera około 45 mg sodu w dawce 500 mg, co odpowiada 2,25% zalecanej przez WHO maksymalnej dziennej dawki 2 g sodu dla osoby dorosłej.

Meropenem Genoptim 1 g: produkt leczniczy zawiera około 90 mg sodu w dawce 1 g, co odpowiada 4,5% zalecanej przez WHO maksymalnej dziennej dawki 2 g sodu dla osoby dorosłej.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono specyficznych badań dotyczących interakcji produktu leczniczego poza interakcją z probenecydem.

Probenecyd współzawodniczy z meropenemem o czynne wydalanie w kanalikach nerkowych i w ten sposób hamuje wydalanie meropenemu przez nerki, w wyniku czego wydłuża się okres półtrwania w fazie eliminacji i zwiększa się stężenie meropenemu w osoczu. Konieczne jest zachowanie ostrożności, jeśli podaje się probenecyd jednocześnie z meropenem.

Nie prowadzono badań potencjalnego wpływu meropenemu na wiązanie z białkami innych produktów leczniczych ani metabolizm. Jednakże jego wiązanie z białkami jest w tak niewielkim stopniu, że nie należy spodziewać się interakcji z innymi związkami poprzez ten mechanizm.

Po podaniu kwasu walproinowego jednocześnie z karbapenemami donoszono o zmniejszeniu stężeń kwasu walproinowego we krwi o 60-100% w ciągu około 2 dni. Z uwagi na szybkie wystąpienie i stopień zmniejszenia, jednoczesne stosowanie kwasu walproinowego/ walproinianu sodowego/ walpromidu i karbapenemów jest uważane za niemożliwe do prowadzenia i dlatego należy go unikać (patrz punkt 4.4).

Doustne leki przeciwzakrzepowe

Jednoczesne podawanie antybiotyków i warfaryny może nasilić jej działanie przeciwzakrzepowe. Istnieje wiele doniesień o nasileniu działania przeciwzakrzepowego doustnych środków przeciwzakrzepowych, w tym warfaryny, u pacjentów, którzy jednocześnie otrzymywali środki przeciwbakteryjne. Ryzyko może różnić się w zależności od rodzaju zakażenia, wieku i ogólnego stanu pacjenta, tak więc udział antybiotyku w zwiększeniu INR (międzynarodowy wskaźnik znormalizowany) jest trudny do określenia. Zaleca się częste kontrolowanie INR podczas i krótko po jednoczesnym stosowaniu antybiotyków z doustnymi środkami przeciwzakrzepowymi.

Dzieci i młodzież

Badanie dotyczące interakcji przeprowadzono tylko u dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych lub dane dotyczące stosowania meropenemu u kobiet w ciąży są ograniczone. Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na rozmnażanie (patrz punkt 5.3).

W celu zachowania ostrożności należy unikać stosowania meropenemu w czasie ciąży.

Karmienie piersią

Notowano wydzielanie niewielkich ilości meropenemu do mleka ludzkiego. Meropenemu nie należy

stosować u kobiet karmiących piersią, chyba że spodziewane korzyści dla matki uzasadniają potencjalne ryzyko dla dziecka.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednakże prowadząc pojazdy lub obsługując maszyny, należy wziąć pod uwagę, że po zastosowaniu meropenemu występowały bóle głowy, parestezje i drgawki.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W przeglądzie danych uzyskanych od 4872 pacjentów w trakcie 5026 zastosowań meropenemu najczęściej zgłaszanymi w związku z meropenemem działaniami niepożądanymi 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 meropenemie były trombocytoza (1,6%) i zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (1,5-4,3%).

Tabelaryczne zestawienie ryzyka działań niepożądanych

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

Tabela 1

| Klasyfikacja układów i narządów | Częstość | Działanie |
|--------------------------------------|----------------|--|
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze | Niezbyt często | zakażenia drożdżakowe jamy ustnej i pochwy |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego | Często | trombocytemia |
| | Niezbyt często | eozynofilia, trombocytopenia, leukopenia, neutropenia agranulocytoza, niedokrwistość hemolityczna |
| Zaburzenia układu immunologicznego | Niezbyt często | obrzęk naczynioruchowy, anafilaksja (patrz punkty 4.3 i 4.4) |
| Zaburzenia psychiczne | Rzadko | majaczenie |
| 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 |
| | Niezbyt często | związane z antybiotykami zapalenie okrężnicy (patrz punkt 4.4) |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych | Często | zwiększenie aktywności aminotransferaz, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej 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, martwica toksyczno-rozplywna naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy (patrz punkt 4.4) |
| | Nieznana | osutka polekowa z eozynofilią i |

| | | |
|---|----------------|---|
| | | objawami układowymi (ang. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms, DRESS Syndrome), ostra uogólniona osutka krostkowa (patrz punkt 4.4) |
| 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 | odczyn zapalny, ból |
| | Niezbyt często | zakrzepowe zapalenie żył, ból w miejscu podania |

Dzieci i młodzież

Produkt Meronem jest zatwierdzony do stosowania u dzieci w wieku powyżej 3. miesiąca życia. Ograniczone dostępne dane wskazują na brak zwiększonego ryzyka jakichkolwiek działań niepożądanych u dzieci. Wszystkie zgłoszone przypadki były zgodne z obserwowanymi w populacji pacjentów dorosłych.

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 do Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobojczych

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa
tel.: +48 22 49 21 301, fax.: +48 22 49 21 309
strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Względne przedawkowanie jest możliwe u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, jeśli dawka nie została dostosowana zgodnie z opisem w punkcie 4.2. Ograniczone dane po wprowadzeniu leku do obrotu wskazują, że jeśli w przypadku przedawkowania wystąpią działania niepożądane, są one zgodne z profilem opisanym w punkcie 4.8, mają zwykle łagodne nasilenie i ustępują po zaprzestaniu podawania lub zmniejszeniu dawki. Należy rozważyć leczenie objawowe.

U pacjentów z prawidłową czynnością nerek nastąpi szybkie wydalenie leku.

Meropenem i jego metabolity usunie hemodializa.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Mechanizm działania

Meropenem wywiera działanie bakteriobójcze, hamując syntezę ściany komórkowej bakterii Gram-dodatnich i Gram-ujemnych poprzez wiązanie z białkami wiążącymi penicyliny (PBP ang. *penicillin-binding proteins*).

Zależność farmakokinetyczno-farmakodynamiczna (PK/PD)

Podobnie do innych beta-laktamowych środków przeciwbakteryjnych, czas, w którym stężenia meropenemu przekraczają MIC ($T > MIC$), najlepiej odpowiada skuteczności. W modelach nieklinicznych meropenem wykazywał aktywność, kiedy stężenia w osoczu przekraczały MIC organizmu wywołującego zakażenie przez około 40% czasu pomiędzy kolejnymi dawkami. Klinicznie nie ustalono takiej zależności.

Mechanizm oporności

Oporność bakterii na meropenem może wynikać: (1) ze zmniejszonej przepuszczalności zewnętrznej błony bakterii Gram-ujemnych (wynikającej ze zmniejszonego wytwarzania poryn), (2) ze zmniejszonego powinowactwa do docelowych PBP, (3) ze zwiększonej ekspresji składników pompy wypłukującej i (4) z wytwarzania beta-laktamaz, które mogą hydrolizować karbapenemy.

Donoszono o lokalnym występowaniu na terenie Unii Europejskiej skupisk zakażeń z powodu bakterii opornych na karbapenemy.

Nie ma związanej z mechanizmem działania oporności krzyżowej pomiędzy meropenem i lekami z grupy chinolonów, aminoglikozydów, makrolidów i tetracyklin. Jednakże bakterie mogą wykazywać oporność na więcej niż jedną grupę antybiotyków, jeśli w mechanizmie jej powstania bierze udział brak przepuszczalności i (lub) pompa wypłukująca.

Stężenia graniczne

Poniżej przedstawiono stężenia graniczne dla testu MIC Europejskiej Komisji ds. Testowania Wrażliwości Drobnoustrojów (EUCAST).

| Kliniczne stężenia graniczne MIC dla meropenemu wg EUCAST (2022-01-01, wersja 12.0) | | |
|---|------------------------|-----------------------|
| Drobnoustrój | Wrażliwy (S) [mg/L] | Oporny (R) [mg/L] |
| <i>Enterobacteriaceae</i> (infekcje inne niż zapalenie opon mózgowych) | ≤ 2 | >8 |
| <i>Enterobacteriaceae</i> (zapalenie opon mózgowych) | ≤ 2 | >2 |
| <i>Pseudomonas spp.</i> (infekcje inne niż zapalenie opon mózgowych) | ≤ 2 | >8 |
| <i>Pseudomonas spp.</i> (zapalenie opon mózgowych) | ≤ 2 | >2 |
| <i>Acinetobacter spp.</i> (infekcje inne niż zapalenie opon mózgowych) | ≤ 2 | >8 |
| <i>Acinetobacter spp.</i> (zapalenie opon mózgowych) | ≤ 2 | >2 |
| <i>Streptococcus</i> grupy A, B, C, G | odnośnik ⁵ | odnośnik ⁵ |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹ (infekcje inne niż zapalenie opon mózgowych) | ≤ 2 | >2 |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹ (zapalenie opon mózgowych) | $\leq 0,25$ | $>0,25$ |
| Paciorkowce z grupy Viridans | ≤ 2 | >2 |
| <i>Enterococcus spp.</i> | - | - |
| <i>Staphylococcus spp.</i> | odnośnik ³ | odnośnik ³ |
| <i>Haemophilus influenzae</i> ¹ (infekcje inne niż zapalenie opon mózgowych) | ≤ 2 | >2 |
| <i>Haemophilus influenzae</i> ¹ (zapalenie opon mózgowych) | $\leq 0,25$ | $>0,25$ |

| | | |
|---|--------|--------|
| <i>Moraxella catarrhalis</i> ² | ≤ 2 | >2 |
| <i>Neisseria gonorrhoeae</i> | IE | IE |
| <i>Neisseria meningitidis</i> ^{2,4} | ≤ 0,25 | >0,25 |
| <i>Listeria monocytogenes</i> | ≤ 0,25 | >0,25 |
| <i>Aerococcus sanguinicola i urinae</i> | ≤ 0.25 | > 0.25 |
| <i>Kingella kingae</i> | ≤ 0.03 | > 0.03 |
| <i>Achromobacter xylosoxidans</i> | ≤ 1 | > 4 |
| <i>Bacillus spp.</i> poza <i>B. anthracis</i> | ≤ 0.25 | > 0.25 |
| <i>Burkholderia pseudomallei</i> | ≤ 2 | > 2 |
| Stężenia graniczne niezwiązane z określonym gatunkiem | ≤ 2 | >8 |

¹ Meropenem jest jedynym karbopenemem stosowanym w zapaleniu opon mózgowych.

² Szczepy odporne występują rzadko lub dotychczas nie zostały wykryte. Należy powtórnie zidentyfikować oraz wykonać testy lekowrażliwości takiego wyizolowanego szczepu i jeśli wyniki zostaną potwierdzone, szczep należy przesłać do laboratorium referencyjnego.

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

⁴ Stężenie graniczne meropenemu odnosi się wyłącznie do poważnych zakażeń układowych *N.meningitidis* (zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych z posocznica lub bez).

⁵ O wrażliwości paciorkowców beta-hemolizujących grup A, B, C, i G na antybiotyki beta-laktamowe wnioskuje się na podstawie ich wrażliwości na penicylinę.

-- = Nie zaleca się badania lekowrażliwości, ponieważ produkt leczniczy jest nieodpowiedni w przypadku danego gatunku. Izolaty bakterii można zgłaszać jako odporne bez uprzedniego testowania wrażliwości.

Występowanie oporności nabytej wybranych gatunków może różnić się w zależności od położenia geograficznego i czasu oraz pożądane są informacje o lokalnej oporności, szczególnie w przypadku leczenia ciężkich zakażeń. W przypadku, gdy skutek występowania oporności lokalnej stosowanie danego leku przynajmniej w niektórych rodzajach zakażeń jest wątpliwe, konieczne jest zasięgnięcie porady eksperta.

Lista wymienionych niżej patogenów została utworzona na podstawie doświadczenia klinicznego i wytycznych terapeutycznych.

Gatunki zazwyczaj wrażliwe

Tlenowe Gram-dodatnie

Enterococcus faecalis^s

Staphylococcus aureus (metycylino-wrażliwe)^f

Staphylococcus species (metycylino-wrażliwe), 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 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 Gram-dodatnie

Clostridium perfringens
Peptoniphilus asaccharolyticus
Peptostreptococcus spp (w tym *P. micros*, *P. anaerobius*, *P. magnus*)

Beztlenowe Gram-ujemne

Bacteroides caccae
Grupa *Bacteroides fragilis*
Prevotella bivia
Prevotella disiens

Gatunki, wśród których oporność nabyta może stwarzać problem

Tlenowe Gram-dodatnie

Enterococcus faecium^{§†}

Tlenowe Gram-ujemne

Acinetobacter spp.
Burkholderia cepacia
Pseudomonas aeruginosa

Organizmy o oporności wrodzonej

Tlenowe Gram-ujemne

Stenotrophomonas maltophilia
Legionella spp.

Inne drobnoustroje

Chlamydophila pneumoniae
Chlamydophila psitacci
Coxiella burnetti
Mycoplasma pneumoniae

§ Gatunki, które wykazują naturalną wrażliwość pośrednią.

‡ Wszystkie gronkowce odporne na metycylinę są odporne na meropenem.

† Odsetek oporności ≥ 50% w jednym lub więcej krajów EU.

Nosacizna i melioidoza

Stosowanie meropenemu u ludzi jest oparte na danych dotyczących wrażliwości drobnoustrojów *Burkholderia mallei* oraz *Burkholderia pseudomallei* w badaniach *in vitro* oraz na ograniczonych danych od pacjentów. Lekarz prowadzący powinien zapoznać się z krajowymi i (lub) międzynarodowymi dokumentami zawierającymi uzgodnienia dotyczące leczenia nosacizny i melioidozy.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

U osób zdrowych średni okres półtrwania w osoczu wynosi około 1 godziny, średnia objętość dystrybucji – około 0,25 L/kg (11-27 l) a średni klirens – 287 mL/min w przypadku dawki 250 mg, zmniejszający się do 205 mL/min w przypadku dawki wynoszącej 2 g. Po podaniu dawek 500 mg, 1000 mg i 2000 mg w 30- minutowej infuzji średnie wartości C_{max} wynosiły odpowiednio około 23, 49 i 115 µg/mL, a odpowiadające im wartości AUC wynosiły 39,3; 62,3 i 153 µg.h/mL. Po trwającej 5 minut infuzji wartości C_{max} wynosiły 52 i 112 µg/mL odpowiednio po dawkach 500 mg i 1000 mg. Po

podaniu dawek wielokrotnych co 8 godzin osobom z prawidłową czynnością nerek, nie występuje kumulacja meropenemu.

Badanie z udziałem 12 pacjentów, którym po zabiegach operacyjnych z powodu zakażenia w obrębie jamy brzusznej podawano meropenem w dawce 1000 mg co 8 godzin, wykazało, że C_{max} i okres półtrwania są porównywalne do wartości u osób zdrowych, a objętość dystrybucji większa – 27 L.

Dystrybucja

Średnie wiązanie meropenemu z białkami osocza wynosiło około 2% i było niezależne od stężenia. Po szybkim podaniu (5 minut lub mniej) farmakokinetyka ma przebieg dwuwykładniczy, ale jest to dużo mniej oczywiste po infuzji trwającej 30 minut. Wykazano, że meropenem przenika dobrze do wielu płynów i tkanek, w tym płuc, wydzieliny oskrzelowej, żółci, płynu mózgowo-rdzeniowego, tkanek żeńskiego układu płciowego, skóry, powięzi, mięśni i wysięku do jamy otrzewnej.

Metabolizm

Meropenem jest metabolizowany poprzez hydrolizę pierścienia beta-laktamowego, co prowadzi do powstania nieczynnego mikrobiologicznie metabolitu. *In vitro* meropenem wykazuje mniejszą wrażliwość na hydrolizę przez ludzką dehydropeptydazę-1 (DHP-1) niż imipenem i dlatego nie ma konieczności jednoczesnego stosowania inhibitora DHP-1.

Wydalanie

Meropenem jest wydalany głównie przez nerki w postaci niezmienionej; około 70% (50-75%) wydalą się w postaci niezmienionej w ciągu 12 godzin. Kolejne 28% wykryto w postaci metabolitu nieczynnego mikrobiologicznie. Tylko około 2% dawki wydalą się z kałem. Pomiar klirensu nerkowego i wpływ probenecydu wskazują, że meropenem podlega zarówno filtracji kłębuszkowej, jak i wydzielaniu w kanalikach nerkowych.

Niewydolność nerek

W przypadku niewydolności nerek dochodzi do zwiększenia wartości AUC w osoczu i wydłużenia okresu półtrwania dla meropenemu. Wartość AUC zwiększała się 2,4-krotnie u pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek ($CrCl$ 33-74 mL/min), 5-krotnie w przypadku ciężkiej niewydolności nerek ($CrCl$ 4-23 mL/min) i 10-krotnie u pacjentów poddawanych hemodializie ($CrCl$ < 2 mL/min) w porównaniu do wartości u osób z prawidłową czynnością nerek ($CrCl$ >80 mL/min). Wartości AUC mikrobiologicznie nieaktywnych metabolitów z otwartym pierścieniem również ulegały znacznemu zwiększeniu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Zaleca się dostosowanie dawki u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.2).

Meropenem jest usuwany podczas 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 farmakokinetykę meropenemu po podaniu dawek wielokrotnych.

Pacjenci dorośli

Badania farmakokinetyczne przeprowadzone u osób chorych nie wykazały istotnych różnic farmakokinetycznych w porównaniu do osób zdrowych z równoważną czynnością nerek. W modelu populacyjnym opracowanym na podstawie danych od 79 pacjentów z zakażeniem w jamie brzusznej lub zapaleniem płuc wykazano, że objętość głównego kompartmentu zależy od masy i klirensu zależnego od klirensu kreatyniny i wieku.

Dzieci i młodzież

Farmakokinetyka u niemowląt i dzieci z zakażeniem po podaniu dawek 10, 20 i 40 mg/kg wykazała, że wartości C_{max} są zbliżone do osiąganych u osób dorosłych po podaniu dawek odpowiednio 500, 1000 i 2000 mg. U wszystkich dzieci, z wyjątkiem dzieci najmłodszych, porównanie wykazuje spójne

dane farmakokinetyczne dla dawek i okresów półtrwania (< 6 miesięcy $t_{0.5}$ 1,6 godziny), podobne do zaobserwowanych u dorosłych. Średnie wartości klirensu meropenemu wynosiły 5,8 mL/min/kg (6-12 lat), 6,2 mL/min/kg (2-5 lat), 5,3 mL/min/kg (6-23 miesięcy) i 4,3 mL/min/kg (2-5 miesięcy). Około 60% dawki wydalą się z moczem w ciągu 12 godzin jako meropenem, a następne 12% w postaci metabolitu. Stężenia meropenemu w płynie mózgowo-rdzeniowym u dzieci z zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych wynoszą około 20% stężenia w osoczu, chociaż występuje istotna zmienność międzysobnicza.

Farmakokinetyka meropenemu u noworodków wymagających leczenia przeciw zakażeniom wykazuje większy klirens u noworodków w starszym wieku chronologicznym lub ciążowym z całkowitym średnim okresem półtrwania wynoszącym 2,9 godziny. Symulacja Monte Carlo przeprowadzona na podstawie modelu farmakokinetyki populacyjnej wykazała, że po zastosowaniu dawki 20 mg/kg co 8 godzin $T > MIC$ wyniósł 60% dla *P. aeruginosa* u 95% noworodków urodzonych przed czasem 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 osoczkowego, które korelowało ze związanym z wiekiem zmniejszeniem klirensu kreatyniny i mniejszą redukcją klirensu pozanerkowego. Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów w podeszłym wieku, poza przypadkami umiarkowanych do ciężkich zaburzeń czynności nerek (patrz punkt 4.2).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania prowadzone na zwierzętach wykazały, że meropenem jest dobrze tolerowany przez nerki. Histologiczne dowody uszkodzenia kanalików nerkowych obserwowano u myszy i psów tylko po dawkach wynoszących 2000 mg/kg i większych po podaniu pojedynczym oraz u małp w 7- dniowym badaniu, po dawkach 500 mg/kg mc.

Meropenem jest ogólnie dobrze tolerowany przez ośrodkowy układ nerwowy. Działanie obserwowano w badaniu toksyczności ostrej u gryzoni po podaniu dawek przekraczających 1000 mg/kg.

Po podaniu dożylnym wartość LD_{50} meropenemu u gryzoni wynosiła powyżej 2000 mg/kg.

W badaniach po wielokrotnym podaniu meropenemu przez okres do 6 miesięcy obserwowano jedynie niewielkie efekty, w tym zmniejszenie liczby krwinek czerwonych u psów.

W konwencjonalnym zestawie badań nie obserwowano działania mutagennego ani dowodów działania toksycznego na rozmnażanie, w tym działania teratogennego u szczurów po dawkach do 750 mg/kg i u małp po dawkach do 360 mg/kg.

Nie stwierdzono zwiększonej wrażliwości zwierząt młodych w porównaniu z osobnikami dorosłymi. W badaniach na zwierzętach postać dożylna była dobrze tolerowana.

Jedyny metabolit meropenemu wykazywał podobny profil toksyczności w badaniach na zwierzętach.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu węglan

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

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

6.3 Okres ważności

3 lata

Po rekonstytucji:

Sporządzony roztwór do wstrzyknięcia lub infuzji dożylną musi być użyty natychmiast. Okres czasu pomiędzy początkiem rekonstytucji a końcem wstrzyknięcia dożylnego lub dożylną infuzji nie powinien przekraczać jednej godziny.

Z punktu widzenia czystości mikrobiologicznej roztwór należy podać niezwłocznie, chyba że sposób otwierania, rozpuszczania i rozcieńczania wyklucza ryzyko zanieczyszczenia mikrobiologicznego.

Jeżeli roztwór nie zostanie podany niezwłocznie, odpowiedzialność za okres i warunki przechowywania ponosi użytkownik.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie zamrażać sporządzonego roztworu. W celu zapoznania się z warunkami przechowywania po przygotowaniu produktu leczniczego, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Meropenem Genoptim 500 mg

674 mg proszku w fiolce o pojemności 20 mL z bezbarwnego szkła typu I zamkniętej korkiem z gumy butylowej (typ I) z aluminiowym uszczelnieniem.

Meropenem Genoptim 1 g

1348 mg proszku w fiolce o pojemności 30 mL z bezbarwnego szkła typu I zamkniętej korkiem z gumy butylowej (typ I) z aluminiowym uszczelnieniem.

Produkt leczniczy dostępny jest w opakowaniach po 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

W celu przygotowania meropenemu do szybkiego wstrzyknięcia dożylnego (bolus) należy rozpuścić proszek w jałowej wodzie do wstrzykiwań do uzyskania końcowego stężenia 50 mg/mL.

Jak przygotować lek

1. Dokładnie umyć i osuszyć ręce. Przygotować czyste miejsce robocze.
2. Wyjąć butelkę (fiolkę) leku Meropenem Genoptim z opakowania. Sprawdzić fiolkę i datę ważności. Sprawdzić, czy fiolka nie jest naruszona i nie ma oznak uszkodzenia.
3. Usunąć kolorowe zamknięcie i przetrzeć szary gumowy korek wacikiem nasączonym alkoholem. Oczekać, aż korek wyschnie.
4. Połączyć nową jałową igłę z nową jałową strzykawką, bez dotykania ich końców.
5. Do strzykawki nabrać zaleconą objętość jałowej wody do wstrzykiwań. Potrzebną objętość wody wskazano w tabeli poniżej:

| Dawka leku Meropenem Genoptim | Objętość wody do wstrzykiwań potrzebna do rozcieńczenia |
|-------------------------------|---|
| 500 mg (miligramów) | 10 ml (mililitrów) |
| 1 g (gram) | 20 mL |
| 1,5 g | 30 mL |
| 2 g | 40 mL |

Uwaga. Jeśli przepisana dawka leku Meropenem Genoptim jest większa niż 1 g, będzie potrzebna więcej niż jedna fiolka leku Meropenem Genoptim. Można wtedy nabrać płyn z kilku fiolek do jednej strzykawki.

6. Wkłuć igłę strzykawki przez środek gumowego korka i dodać zaleconą objętość wody do wstrzykiwań do fiołki lub fiołek z lekiem Meropenem Genoptim.
7. Wyjąć igłę z fiołki i wstrząsać fiołką przez około 5 sekund albo do czasu rozpuszczenia się proszku. Ponownie przetrzeć gumowy korek nowym wacikiem nasączonym alkoholem i odczekać do wyschnięcia korka.
8. Z całkowicie wciśniętym tłokiem strzykawki ponownie wkłuć igłę przez gumowy szary korek. Trzymać zarówno strzykawkę, jak i fiołkę i odwrócić fiołkę do góry dnem.
9. Trzymając koniec igły zanurzony w roztworze, pociągnąć tłok strzykawki i nabrać do strzykawki cały roztwór z fiołki.
10. Wyjąć igłę ze strzykawką z fiołki i wyrzucić pustą fiołkę w bezpieczne miejsce.
11. Trzymać strzykawkę w pozycji pionowej, igłą do góry. Popukać strzykawkę, aby pęcherzyki powietrza przesunęły się w strzykawce do góry.
12. Usunąć powietrze ze strzykawki przez delikatne naciskanie tłoka, aż do usunięcia całego powietrza.
13. Jeśli lek Meropenem Genoptim jest stosowany w domu, użyte igły i zestaw do podawania infuzji należy usunąć we właściwy sposób. Jeśli lekarz zadecyduje o przerwaniu leczenia, należy usunąć niewykorzystany lek Meropenem Genoptim zgodnie z lokalnymi przepisami.

Infuzja

W celu przygotowania meropenemu do infuzji dożylniej zawartość fiołki można rozpuścić bezpośrednio w 0,9% roztworze chlorku sodu lub 5% roztworze glukozy do infuzji do uzyskania końcowego stężenia 1 do 20 mg/mL.

Warunki przechowywania leku po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

Każda fiołka służy tylko do jednorazowego użycia.

Przygotowanie i podawanie roztworu powinno odbywać się z zachowaniem standardowych zasad aseptyki.

Roztwór należy wstrząsnąć przed użyciem.

Przed podaniem należy sprawdzić, czy w roztworze nie znajdują się nierozpuszczone cząsteczki.

Tylko przezroczysty, jasnożółty roztwór nie zawierający widocznych cząsteczek powinien być użyty.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Synoptis Pharma Sp. z o.o.
ul. Krakowiaków 65
02-255 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

20199

20200

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 31.05.2012

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 21.12.2017

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

29.04.2022