CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Reopemest, 500 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera meropenem trójwodny w ilości odpowiadającej 500 mg meropenemu bezwodnego (*Meropenemum*).
Każda fiolka zawiera 2,0 mmol (45 mg) sodu.

Po rozpuszczeniu zawartości fiolki w 10 ml rozpuszczalnika stężenie meropenemu wynosi 50 mg/ml.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji.

Proszek krystaliczny barwy białej do jasnożółtej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

- zapalenie płuc, w tym pozaszpitalne i szpitalne zapalenie płuc;
- 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.

Produkt leczniczy Reopemest można stosować w leczeniu pacjentów z neutropenią i gorączką, 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 przedstawiają ogólne zalecenia dotyczące dawkowania.

Stosowana dawka meropenemu i czas leczenia powinny uwzględniać rodzaj leczonego zakażenia, w tym jego ciężkość i odpowiedź kliniczną.

W leczeniu niektórych rodzajów zakażeń, takich jak szpitalne zakażenia wywołane przez *Pseudomonas aeruginosa* lub *Acinetobacter spp*., szczególnie wskazane może być stosowanie dawki

do 2 g trzy razy na dobę u dorosłych i młodzieży oraz dawki do 40 mg/kg mc. trzy razy na dobę u dzieci.
U pacjentów z niewydolnością nerek, konieczne jest dodatkowe uwzględnienie tego w sposobie dawkowania (patrz niżej).

Dorośli i młodzież

Zakażenie	Dawka podawana co 8 godzin
Zapalenie płuc, w tym pozaszpitalne i szpitalne zapalenie płuc	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 dożylnej 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 potwierdzające bezpieczeństwo podawania 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 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	1 dawka jednostkowa	co 12 godzin
10-25	1/2 dawki jednostkowej	co 12 godzin
< 10	1/2 dawki jednostkowej	co 24 godzin

Meropenem jest usuwany z krążenia metodą 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 większym niż 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 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 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 u dzieci z zaburzeniami czynności nerek.

Meropenem podaje się w infuzji dożylnej 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 są ograniczone dane potwierdzające bezpieczeństwo podawania dzieciom dawki 40 mg/kg mc. we wstrzyknięciu dożylnym.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
Nadwrażliwość na którykolwiek lek 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 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, notowano ciężkie i sporadycznie 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.

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

Podczas stosowania prawie wszystkich leków przeciwbakteryjnych, w tym meropenemu, notowano 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 leków 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 ze stwierdzonymi 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 i kwasu walproinowego (walproinianu sodu), patrz punkt 4.5.

Produkt Reopemest zawiera sód.

Jedna dawka produktu leczniczego (500 mg) zawiera około 2,0 mEq sodu, co należy wziąć pod uwagę u pacjentów kontrolujących zawartość sodu w diecie.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Nie badano 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, 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 należy spodziewać się interakcji z innymi lekami, zachodzących w tym mechanizmie.

Jednoczesne podawanie kwasu walproinowego i karbapenemów powodowało zmniejszenie się stężenia kwasu walproinowego we krwi o 60-100% w ciągu dwóch dni. 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. 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 międzynarodowego wskaźnika znormalizowanego (INR). Zaleca się częstą kontrolę INR podczas i krótko po zakończeniu jednoczesnego podawaniu antybiotyków z lekiem przeciwzakrzepowym.

4.6 Ciąża i laktacja

Ciąża
Nie ma danych dotyczących stosowania meropenemu u kobiet w ciąży lub dane te są ograniczone. W badaniach na zwierzętach nie wykazano bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego 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 kobiecego. Niewielkie stężenia meropenemu wykrywano 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 mechanicznymi i obsługiwania urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie przeprowadzono badań wpływu meropenemu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania urządzeń mechanicznych.

4.8 Działania niepożądane

W przeglądzie danych dotyczących 5026 zastosowań meropenemu u 4872 pacjentów, najczęściej notowanymi działaniami niepożądanymi związanymi z lekiem 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 nieznanej częstości notowano po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu, lecz nie obserwowano ich u 2367 pacjentów, którzy brali udział w przedrejestracyjnych badaniach meropenemu podawanego dożylnie i domięśniowo.

Wszystkie działania niepożądane podano w poniższej tabeli zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz częstością: bardzo często (≥1/10), często (≥1/100 do <1/10), niezbyt często (≥1/1000 do <1/100), rzadko (≥1/10 000 do <1/1000), bardzo rzadko (<1/10 000) i 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	drożdżyca jamy ustnej i pochwy
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Często	trombocytemia
	Niezbyt często	eozynofilia, małopłytkowość, leukopenia, neutropenia
	Częstość nieznana	agranulocytoza, niedokrwistość hemolityczna
Zaburzenia układu immunologicznego	Częstość 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
	Częstość nieznana	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 nieznana	toksyczne martwicze oddzielanie 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 nieznana	ból w miejscu podania

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 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 lek 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 puryn), (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 bakterie mogą wykazywać oporność na więcej niż jedną grupę antybiotyków, jeśli w mechanizmie jej powstania bierze udział brak przepuszczalności i (lub) pompy usuwające lek z wnętrza komórki bakteryjnej.

Stężenia graniczne
Niżej 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 (2009-06-05, v. 3.1)

Drobnoustrój	Wrażliwe (S) (mg/l)	Oporne (R) (mg/l)
Enterobacteriaceae	≤2	>8
Pseudomonas	≤2	>8
Acinetobacter	≤2	>8
Streptococcus grupy A, B, C, G	≤2	>2
Streptococcus pneumoniae[1]	≤2	>2
Inne paciorkowce	2	2
Enterococcus	-	-
Staphylococcus[2]	odsyłacz 3	odsyłacz 3
Haemophilus influenzae[1] i *Moraxella catarrhalis*	≤2	>2
Neisseria meningitidis[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 oporne.
[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, 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[$]
Staphylococcus aureus (wrażliwe na metycylinę)[£]
Staphylococcus spp. (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 freudii
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 spp. (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 spp.
Burkholderia cepacia
Pseudomonas aeruginosa

Organizmy o oporności wrodzonej

Tlenowe bakterie Gram-ujemne
Stenotrophomonas maltophilia
Legionella spp.

Inne drobnoustroje
Chlamydophila pneumoniae
Chlamydophila psittaci
Coxiella burnetii

Mycoplasma pneumoniae

[$]Gatunki, które wykazują naturalną pośrednią wrażliwość
[£]Wszystkie gronkowce oporne na metycylinę są oporne na meropenem
[†]Oporność ≥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, 1000 mg i 2000 mg w 30-minutowej infuzji średnie wartości C_{max} wynoszą, odpowiednio, około 23, 49 i 115 µg/ml, a odpowiadające im wartości AUC 39,3; 62,3 i 153 µg·h/ml. Po podaniu dawek 500 mg i 1000 mg w infuzji trwającej 5 minut wartości C_{max} wynoszą 52 i 112 µg/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 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 imipemen wrażliwość na hydrolizę przez ludzką dehydropeptydazę-I (DHP-I), dlatego nie jest konieczne jednoczesne stosowanie inhibitora DHP-I.

Wydalanie
Meropenem jest wydalany głównie przez nerki w niezmienionej postaci. Około 70% (50-75%) podanej dawki wydalane jest w niezmienionej postaci w ciągu 12 godzin, a kolejne 28% 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 (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). 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 brak wpływu choroby wątroby 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 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, 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 w moczu w ciągu 12 godzin 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 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 redukcję 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. 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 LD_{50} 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 czerwonokrwinkowych 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 poza wymienionymi w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

Przed otwarciem
2 lata.

Roztwory po przygotowaniu
Przygotowane roztwory do wstrzykiwań lub infuzji należy użyć natychmiast. Czas od rozpoczęcia przygotowywania roztworu do zakończenia jego podawania we wstrzyknięciu dożylnym lub infuzji nie powinien przekraczać jednej godziny.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania. Nie zamrażać przygotowanego roztworu.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

675 mg proszku w fiolkach o pojemności 20 ml ze szkła typu I, z korkiem z gumy bromobutylowej i aluminiowym uszczelnieniem typu *flip-off*, w tekturowym pudełku.

Produkt leczniczy dostępny jest w tekturowych pudełkach zawierających 1 lub 10 fiolek

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Wstrzyknięcie
W celu podania meropenemu w szybkim wstrzyknięciu dożylnym należy rozpuścić proszek w jałowej wodzie do wstrzykiwań (5 ml na 250 mg meropenemu). Uzyskane stężenie wynosi około 50 mg/ml. Przygotowane roztwory są bezbarwne do żółtych.

Infuzja
W celu podania meropenemu w infuzji dożylnej proszek można rozpuścić bezpośrednio w 0,9% roztworze chlorku sodu lub 5% roztworze glukozy do infuzji, do końcowej objętości 50-200 ml.

Każda fiolka przeznaczona jest wyłącznie do jednorazowego użycia.

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

Fiolkę z przygotowanym roztworem należy wstrząsnąć przed użyciem.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sandoz B.V.
Veluwezoom 22
1327 AH Almere
P.O. box 10332
1301 AH Almere, Holandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr: 17298

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

2010-09-03

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

2010-09-03