CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Meronem, 1 g, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Substancje pomocnicze:
Każda fiolka 1 g zawiera 208 mg węglanu 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.

Proszek biały do jasnożółtego.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

- zapalenie płuc, w tym pozaszpitalne i wewnątrzszpitalne zapalenie płuc;
- zapalenie oskrzeli i płuc w przebiegu mukowiscydozy;
- powikłane zakażenia układu moczowego;
- powikłane zakażenia jamy brzusznej;
- zakażenia śródporodowe i poporodowe;
- złożone zakażenia skóry i tkanek miękkich;
- ostre bakteryjne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych.

Produkt Meronem może być stosowany w leczeniu gorączkujących pacjentów z neutropenią, u których występuje podejrzenie zakażenia bakteryjnego.

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Poniższa tabela zawiera ogólne zalecenia dotyczące dawkowania.
Dawka i czas leczenia meropenemem powinny uwzględniać rodzaj leczonego zakażenia, w tym jego ciężkość i odpowiedź kliniczną.

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* i *Acinetobacter spp*.
Dodatkowo należy rozważyć dawkowanie podczas stosowania u pacjentów z niewydolnością nerek (patrz poniżej).

Dorośli i młodzież

Zakażenie	Dawka podawana co 8 godzin
Zapalenie płuc, w tym pozaszpitalne i wewnątrzszpitalne zapalenie płuc	500 mg lub 1 g
Zapalenie oskrzeli i płuc 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
Złożone 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 jest zazwyczaj podawany w postaci infuzji dożylnej trwającej około 15 do 30 minut (patrz punkt 6.2, 6.3 i 6.6).

Wymiennie, dawki do 1 g mogą być podawane w postaci wstrzyknięcia dożylnego trwającego około 5 minut. Dostępne dane dotyczące bezpieczeństwa wstrzyknięcia dożylnego 2 g są ograniczone.

Zaburzenia czynności nerek
Dawka u dorosłych i młodzieży powinna zostać dostosowana, jak podano poniżej, jeśli klirens kreatyniny jest mniejszy niż 51 ml/min. Dostępne są ograniczone dane dotyczące zmiany dawki dotyczące dawkowania 2 g.

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

Meropenem może być usuwany z surowicy metodą hemodializy i hemofiltracji. Wymagana dawka powinna zostać podana po zakończeniu hemodializy.

Nie ustalono zaleceń dawkowania u pacjentów poddawanych dializie otrzewnowej.

Zaburzenia czynności wątroby
Nie ma konieczności zmiany dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.4).

Pacjenci w podeszłym wieku
Nie ma konieczności zmiany dawki u pacjentów w podeszłym wieku z prawidłową czynnością nerek lub klirensem kreatyniny większym niż 50 ml/min.

Dzieci
Dzieci poniżej 3. miesiąca życia
Skuteczność i bezpieczeństwo meropenemu u dzieci poniżej 3. miesiąca życia nie zostały ustalone także nie zidentyfikowano właściwych dawek. Jednak, na podstawie ograniczonych danych farmakokinetycznych można podejrzewać, że 20 mg/kg mc. co 8 godzin może być odpowiednim dawkowaniem (patrz punkt 5.2).

Dzieci w wieku od 3 miesięcy do 11 lat i masie ciała do 50 kg
W tabeli poniżej podano zalecane dawkowanie.

Zakażenie	Dawka podawana co 8 godzin
Zapalenie płuc, w tym pozaszpitalne	10 lub 20 mg/kg mc.

i wewnątrzszpitalne zapalenie płuc.	
Zapalenie oskrzeli i płuc w przebiegu mukowiscydozy	40 mg/kg mc.
Powikłane zakażenia układu moczowego	10 lub 20 mg/kg mc.
Powikłane zakażenia jamy brzusznej	10 lub 20 mg/kg mc.
Złożone zakażenia skóry i tkanek miękkich	10 lub 20 mg/kg mc.
Ostre bakteryjne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych	40 mg/kg mc.
Leczenie gorączkujących pacjentów z neutropenią	20 mg/kg mc.

Dzieci o masie ciała powyżej 50 kg
Należy podać dawkę jak u osoby dorosłej.

Nie ma doświadczenia u dzieci z zaburzeniami czynności nerek.

Meronem jest zazwyczaj podawany w infuzji dożylnej trwającej od 15 do 30 minut (patrz punkty 6.2, 6.3 i 6.6). Wymiennie, meropenem w dawkach do 20 mg/kg mc. może być podawany jako wstrzyknięcie dożylne trwające około 5 minut. Dostępne są ograniczone dane dotyczące podania dzieciom dawki 40 mg/kg mc. we wstrzyknięciu dożylnym (*bolus*).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
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 danego pacjenta należy wziąć pod uwagę czy właściwe jest zastosowanie leku przeciwbakteryjnego z grupy karbapenemów, opierając się o czynniki takie, jak ciężkość zakażenia, występowanie odporności na inne leki przeciwbakteryjne i ryzyko związane z zakażeniem bakterią oporną na karbapenemy.

Tak jak w przypadku leków przeciwbakteryjnych z grupy beta-laktamów, donoszono o przypadkach ciężkich i sporadycznie śmiertelnych reakcji nadwrażliwości (patrz punkty 4.3 i 4.8).

Pacjenci, u których występowały reakcje nadwrażliwości po karbapenemach, penicylinach lub innych lekach przeciwbakteryjnych beta-laktamowych, mogą być nadwrażliwi także na meropenem. Przed rozpoczęciem leczenia meropenememem należy przeprowadzić szczegółowy wywiad dotyczący występowania w przeszłości reakcji nadwrażliwości na antybiotyki beta-laktamowe.

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

W przypadku niemal wszystkich leków przeciwbakteryjnych, w tym meropenemu, donoszono o występowaniu zapalenia jelit związanego ze stosowaniem antybiotyków i rzekomobłoniastego zapalenia jelit. Objawy mogą być o różnym nasileniu, od lekkich do zagrażających życiu. Dlatego jest ważne, aby u pacjenta, u którego wystąpi biegunka podczas leczenia lub po leczeniu meropenemem, wziąć pod uwagę to rozpoznanie (patrz punkt 4.8). Należy rozważyć przerwanie leczenia i zastosowanie antybiotyków stosowanych do leczenia zakażeń bakterią *Clostridium difficile*. Nie należy stosować leków hamujących perystaltykę jelit.

Niezbyt często, podczas leczenia karbapenemami, w tym także meropenemem, zgłaszano występowanie drgawek.

Podczas leczenia meropenememem należy ściśle monitorować czynność wątroby ze względu na ryzyko hepatotoksyczności (dysfunkcje wątroby z cholestazą i cytolizą) (patrz punkt 4.8).
Podczas leczenia meropenememem pacjentów z chorobami wątroby, stwierdzonymi wcześniej chorobami wątroby należy kontrolować czynność wątroby. Nie ma konieczności zmiany dawki leku (patrz punkt 4.2).

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

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

Produkt Meronem zawiera sód.
Ten produkt leczniczy zawiera około 4,0 mEq sodu na dawkę 1,0 g, co należy wziąć pod uwagę u pacjentów stosujących dietę niskosodową.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji, z wyjątkiem badań z probenecydem. Probenecyd konkuruje z meropenememem o aktywne wydalanie w kanalikach nerkowych i w związku z tym hamuje wydalanie meropenemu przez nerki, co powoduje wydłużenie okresu półtrwania oraz zwiększenie stężenia meropenemu w surowicy. Należy zachować ostrożność stosując probenecyd jednocześnie z meropenememem.

Nie prowadzono badań dotyczących wpływu meropenemu na stopień wiązania z białkami i metabolizm innych leków. Meropenem wiąże się z białkami osocza w tak małym stopniu, że wystąpienie interakcji z innymi lekami, wynikających z wypierania ich z połączeń białkowych, jest mało prawdopodobne.

Po podaniu kwasu walproinowego jednocześnie z karbapenemami donoszono o zmniejszeniu stężenia kwasu walproinowego we krwi o 60-100% w ciągu dwóch dni. Z uwagi na szybkie wystąpienie i rozległość wpływu na kwas walproinowy, wydaje się, że prowadzenie jednoczesnego leczenia kwasem walproinowym i lekiem z grupy karbapenemów jest niemożliwe i dlatego należy go unikać (patrz punkt 4.4).

Doustne leki przeciwzakrzepowe
Jednoczesne stosowanie warfaryny i antybiotyków może nasilać ich działanie przeciwzakrzepowe. Donoszono o wielu przypadkach zwiększenia działania przeciwzakrzepowego doustnych leków przeciwzakrzepowych, w tym warfaryny, u pacjentów, którzy otrzymywali jednocześnie leki przeciwbakteryjne. Ryzyko może zależeć od rodzaju zakażenia, wieku i stanu ogólnego pacjenta, dlatego trudno jest ocenić wpływ stosowanego antybiotyku na zwiększenie INR (międzynarodowy wskaźnik znormalizowany). Zaleca się częstą kontrolę INR podczas i krótko po jednoczesnym podaniu antybiotyków z lekami przeciwzakrzepowymi.

4.6 Ciąża i laktacja

Ciąża
Nie ma danych lub są ograniczone dane dotyczące stosowania meropenemu u kobiet w ciąży.
Nie badano bezpieczeństwa stosowania produktu Meronem u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3). W celu zachowania ostrożności, należy unikać stosowania meropenemu podczas ciąży.

Laktacja
Nie wiadomo czy meropenem przenika do mleka karmiących matek. Wykrywano niewielkie stężenia meropenemu w mleku karmiących zwierząt. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać leczenie meropenememem, biorąc pod uwagę korzyści terapii dla matki.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwania urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwania urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

W przeglądzie uzyskanych od 4872 pacjentów danych, dotyczących 5026 zastosowań meropenemu najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi po meropenemie była biegunka (2,3%), wysypka (1,4%), nudności lub wymioty (1,4%) i odczyny zapalne w miejscu podania (1,1%). Najczęściej zgłaszanymi zmianami w wynikach badań laboratoryjnych po meropenemie była trombocytoza (1,6%) i zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (1,5-4,3%).

Wymienione w tabeli działania niepożądane o nieznanej częstości nie były obserwowane u 2367 pacjentów, którzy brali udział w przedrejestracyjnych badaniach meropenemu po podaniu dożylnym i domięśniowym, lecz były obserwowane po dopuszczeniu produktu do obrotu.

W poniższej tabeli podano działania niepożądane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów i częstością: bardzo często (≥1/10), często (≥1/100, <1/10), niezbyt często (≥1/1000, <1/100), rzadko (≥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**	**Zdarzenie**
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
	Częstość nieznana	agranulocytoza, niedokrwistość hemolityczna
Zaburzenia układu immunologicznego	Częstość nieznana	obrzęk naczynioruchowy, anafilaksja (patrz punkt 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, bóle brzucha
	Częstość nieznana	zapalenie jelita związane z antybiotykoterapią (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
	Częstość nieznana	martwica toksyczno-rozpływna naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy.

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Zdarzenie
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	odczyny zapalne, ból
	Niezbyt często	żylna choroba zakrzepowo-zatorowa
	Częstość nieznana	ból w miejscu podania

4.9 Przedawkowanie

Podczas leczenia pacjentów z niewydolnością nerek możliwe jest względne przedawkowanie, jeśli dawka nie została zmieniona tak jak opisano w punkcie 4.2. Ograniczone doświadczenie kliniczne wskazuje, że w przypadku wystąpienia przedawkowania objawy są zgodne z profilem działań niepożądanych opisanych w punkcie 4.8, mają niewielkie nasilenie i przemijają po zaprzestaniu stosowania lub po zmniejszeniu dawki. Należy rozważyć leczenie objawowe.

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

Meropenem i jego metabolit mogą być usunięte z organizmu hemodializą.

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 komórki bakteryjnej bakterii Gram-dodatnich i Gram-ujemnych w wyniku wiązania się z białkiem wiążącym penicyliny (PBP, ang. penicillin binding protein).

Zależności farmakoninetyczno-farmakodynamiczne (PK/PD)
Podobnie jak dla innych leków przeciwbakteryjnych z grupy beta-laktamowych, czas w jakim stężenie meropenemu przekracza MIC (T>MIC) najlepiej odpowiada skuteczności. W modelach nieklinicznych meropenem wykazywał działanie, gdy czas utrzymywania się stężenia karbapenemów w osoczu przekraczał MIC drobnoustroju wywołującego zakażenie przez około 40% czasu promiędzy kolejnymi dawkami. Ten cel nie został osiągnięty w modelach klinicznych.

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

Na terenie Unii Europejskiej donoszono o lokalnym występowaniu skupisk zakażeń wywołanych przez bakterie oporne na karbapenemy.

Nie ma oporności krzyżowej wynikającej z mechanizmu działania pomiędzy meropenemem i lekami z grupy chinolonów, aminoglikozydów, makrolidów i tetracyklin. Jednakże u bakterii może rozwinąć się oporność na więcej niż jedną grupę antybiotyków, jeśli w mechanizmie jej powstawania bierze udział brak przepuszczalności i (lub) pompa wypłukująca.

Wartości graniczne
Poniżej przedstawione są wartości graniczne dla testu MIC Europejskiej Komisji ds. Testowania Wrażliwości Drobnoustrojów (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]	3	odnośnik 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
Wartości graniczne niezwiązane z żadnym gatunkiem[5]	≤ 2	> 8

[1] Stężenia graniczne meropenemu w odniesieniu do *Streptococcus pneumoniae* i *Haemophilus influenzae* w zapaleniu opon mózgowych to 0,25/1 mg/l.
[2] Szczepy, dla których wartości MIC są powyżej wartości granicznych S/I występują rzadko lub do tej pory ich nie wykryto. Identyfikacja i testy lekowrażliwości takiego wyizolowanego szczepu powinny zostać powtórzone i jeśli wyniki zostaną potwierdzone, szczep wysłany do laboratorium referencyjnego. Dopóki brak dowodów na skuteczność kliniczną dla potwierdzonych szczepów, dla których MIC jest powyżej aktualnej wartości granicznej (R), należy je zgłosić jako oporne.
[3] O wrażliwości gronkowców na meropenem wnioskuje się na podstawie wrażliwości na metycylinę.
[4] Stężenie graniczne meropenemu w przypadku *Neisseria meningitidis* odnosi się wyłącznie do zapalenia opon mózgowych.
[5] Stężenia graniczne niezależne od gatunków bakterii zostały określone głównie na podstawie danych PK/PD i są niezależne od dystrybucji MIC dla poszczególnych gatunków. Stosuje się je dla gatunków niewymienionych w tabeli i jej odnośnikach.
-- = Badanie lekowrażliwości nie jest zalecane, ponieważ produkt leczniczy jest nieodpowiedni do leczenia zakażeń wywołanych tymi bakteriami.

Lista poniżej wymienionych patogenów została stworzona na podstawie doświadczenia klinicznego i wytycznych terapeutycznych.

Zazwyczaj wrażliwe gatunki

Tlenowe Gram-dodatnie
Enterococcus faecalis[$]
Staphylococcus aureus (metycylino wrażliwe)[£]
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 asaccharoliticus
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 problemem może być oporność nabyta

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
Chlamydiophila pneumoniae
Chlamydiophila psitacci
Coxiella burnetti
Mycoplasma pneumoniae

[$] Gatunki, które wykazują pośrednią naturalną wrażliwość.
[£] Wszystkie gronkowce oporne na metycylinę są oporne na meropenem.
[†] Odsetek oporności ≥50% w jednym lub więcej krajów EU.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

U osób zdrowych średni okres półtrwania 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, który zmniejsza się do 205 ml/min dla dawki 2 g. Po podaniu dawek 500 mg, 1000 mg i 2000 mg w 30 minutowej infuzji średnie C_{max} wynosi odpowiednio około 23, 49 i 115 µg/ml, a odpowiadające im wartości AUC wynosiły 39,3; 62,3 i 153 µg.h/ml. Po infuzji trwającej 5 minut wartości C_{max} to 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 obserwowano kumulacji meropenemu.

Badanie u 12 pacjentów, którym podawano meropenem co 8 godzin po zabiegach operacyjnych z powodu zakażenia w obrębie jamy brzusznej, 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 wynosi około 2% i jest niezależne od jego stężenia. Po szybkim podaniu (5 minut lub mniej), farmakokinetyka jest dwuwykładnicza, ale jest to dużo mniej oczywiste po infuzji trwającej 30 minut. Wykazano, że meropenem dobrze przenika 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 na drodze hydrolizy pierścienia beta-laktamowego, co prowadzi do powstania nieczynnego metabolitu. W badaniach *in vitro* meropenem wykazuje mniejszą niż imipemenem wrażliwość na hydrolizę przez ludzką dehydropeptydazę-1 (DHP-1) i dlatego nie ma konieczności jednoczesnego stosowania inhibitora DHP-1.

Wydalanie
Meropenem jest głównie wydalany przez nerki w niezmienionej postaci; około 70% (50-75%) jest wydalane w niezmienionej postaci w ciągu 12 godzin. Kolejne 28% jest wykryte w postaci mikrobiologicznie nieczynnego metabolitu. Tylko około 2% dawki jest wydalane z kałem. Zmierzony klirens nerkowy i wpływ probenecydu wskazuje na to, że meropenem podlega zarówno filtracji kłębuszkowej, jak i wydzielaniu w kanalikach nerkowych.

Niewydolność nerek
W przypadku niewydolności nerek widocznie zwiększa się AUC w osoczu i wydłuża okres półtrwania dla meropenemu. Odnotowano, że AUC zwiększało 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). Wartość AUC dla nieaktywnych mikrobiologicznie metabolitów z otwartym pierścieniem była także znacząco zwiększona 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 przeprowadzonym u pacjentów z poalkoholową marskością wątroby wykazano, że choroba wątroby nie wpływa na farmakokinetykę meropenemu po podaniu dawek wielokrotnych.

Pacjenci dorośli
W przeprowadzonych badaniach u osób chorych w porównaniu do zdrowych z równoważną czynnością nerek nie obserwowano istotnych różnic w farmakokinetyce. W modelu populacyjnym opracowanym na podstawie danych od 79 pacjentów z zakażeniem w jamie brzusznej lub zapaleniem płuc, wykazano zależność objętości głównego kompartmentu od masy i klirensu zależnego od klirensu kreatyniny i wieku.

Dzieci
Farmakokinetyka u niemowląt i dzieci z zakażeniem, po dawkach 10, 20 i 40 mg/kg mc. jest zbliżona do farmakokinetyki osób dorosłych po dawkach odpowiednio 500, 1000 i 2000 mg. Porównanie wykazuje spójne dane farmakokinetyczne dla dawek i okresów półtrwania podobne do zaobserwowanych u dorosłych, z wyjątkiem najmłodszych dzieci (<6 miesięcy $t_{0,5}$ 1,6 godziny). 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 lat) i 4,3 ml/min/kg (2-5 miesięcy). Około 60% dawki jest wydalane z moczem w ciągu 12 godzin jako meropenem, a następne 12% w postaci metabolitu. Stężenie meropenemu w

płynie mózgowo-rdzeniowym u dzieci z zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych wynosi około 20% stężenia w osoczu, jednak istnieje znacząca zmienność osobnicza.

Farmakokinetyka meropenemu badana u noworodków wymagających leczenia przeciwzakaźnego, wykazuje u noworodków w starszym wieku chronologicznym lub ciążowym większy klirens i ogólny; średni okres półtrwania wynosi 2,9 godziny. Symulacja Monte Carlo przeprowadzona w oparciu o model PK populacji wykazała, że po zastosowaniu dawki 20 mg/kg mc. co 8 godzin osiągnięto T>MIC 60% dla *P. aeruginosa* u 95% noworodków urodzonych przed czasem i u 91% noworodków urodzonych o czasie.

Osoby w podeszłym wieku
Badania farmakokinetyki u osób w podeszłym wieku (65-80 lat) wykazały zmniejszenie klirensu w osoczu, które korelowało ze zmniejszeniem klirensu kreatyniny i mniejszą redukcją klirensu pozanerkowego. Nie ma konieczności zmiany dawki u pacjentów w podeszłym wieku, poza przypadkami umiarkowanych lub ciężkich zaburzeń czynności nerek (patrz punkt 4.2).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania prowadzone na zwierzętach nie wykazały nefrotoksyczności meropenemu. Histologiczne dowody uszkodzenia kanalików nerkowych obserwowano u myszy i psów tylko po dawkach 2000 mg/kg mc. i większych po podaniu pojedynczym i u małp w 7 dniowym badaniu, po dawkach 500 mg/kg mc.

Meropenem jest ogólnie dobrze tolerowany przez ośrodkowy układ nerwowy. Działanie było obserwowane w badaniu toksyczności ostrej u gryzoni po dawkach przekraczających 1000 g/kg mc.

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

W badaniach z powtarzanymi dawkami meropenemu, podawanymi do 6 miesięcy, obserwowano niewielkie działanie w tym zmniejszenie liczby krwinek czerwonych u psów.

W przeprowadzonych konwencjonalnych badaniach u szczurów po dawkach do 750 mg/kg mc. i u małp po dawkach do 360 mg/kg mc. nie uzyskano dowodów na potencjalne działanie mutagenne, jak również na toksyczny wpływ na reprodukcję, w tym działanie teratogenne.

We wstępnym badaniu u małp stwierdzono zwiększenie częstości występowania poronień samoistnych podczas stosowania dawek 500 mg/kg mc.

Nie stwierdzono zwiększonej wrażliwości młodych zwierząt w porównaniu z osobnikami dorosłymi. Produkt podawany dożylnie był dobrze tolerowany przez zwierzęta.

Meropenem i jego jedyny metabolit miały u zwierząt podobny profil toksyczności.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu węglan bezwodny.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Produktu leczniczego nie należy mieszać z innymi roztworami, poza wymienionymi w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

4 lata

Po rozpuszczeniu

Szybkie wstrzyknięcie dożylne
W celu przygotowania roztworu do szybkiego wstrzyknięcia dożylnego należy rozpuścić produkt Meronem w wodzie do wstrzykiwań do otrzymania stężenia 50 mg/ml.

Wykazano trwałość chemiczną i fizyczną sporządzonego roztworu do szybkiego wstrzyknięcia podczas przechowywania przez 3 godziny w kontrolowanej temperaturze pokojowej (15-25°C).

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

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

Infuzja
W celu sporządzenia roztworu do infuzji dożylnej należy rozpuścić produkt Meronem w 0,9% roztworze chlorku sodu do infuzji lub w 5% roztworze glukozy (dekstrozy) do infuzji do otrzymania stężenia od 1 do 20 mg/ml.

Wykazano trwałość chemiczną i fizyczną roztworu do infuzji sporządzonego z użyciem 0,9% roztworu chlorku sodu podczas przechowywania przez 6 godzin w kontrolowanej temperaturze pokojowej (15-25°C) lub 24 godziny w temperaturze 2-8°C. Jeśli sporządzony roztwór był przechowywany w lodówce, należy go podać w ciągu 2 godzin po wyjęciu z lodówki.

Mimo że sposób otwierania, rozpuszczania i rozcieńczania wyklucza ryzyko zanieczyszczenia mikrobiologicznego, jednak z punktu widzenia czystości mikrobiologicznej roztwór należy podać niezwłocznie. Jeżeli roztwór nie zostanie podany niezwłocznie, odpowiedzialność za okres i warunki przechowywania ponosi użytkownik.

Roztwór produktu leczniczego Meronem w 5% roztworze glukozy (dekstrozy) należy podać niezwłocznie, to znaczy w ciągu godziny po przygotowaniu.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w temperaturze do 30°C.
Nie zamrażać sporządzonego roztworu.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

1348 mg proszku w 30 ml fiolce ze szkła I typu z zamknięciem (szary korek z gumy halobutylowej z nakładką z aluminium).

Produkt jest dostarczany w opakowaniach zawierających 10 fiolek.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Wstrzyknięcie
W celu przygotowania meropenemu do szybkiego wstrzyknięcia dożylnego należy rozpuścić proszek w jałowej wodzie do wstrzykiwań.

Infuzja
W celu przygotowania meropenemu do infuzji dożylnej można rozpuścić proszek bezpośrednio w 0,9% roztworze chlorku sodu lub 5% roztworze glukozy do infuzji.

Każda fiolka służy do jednorazowego użycia.

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

Roztwór 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

AstraZeneca UK Ltd
Silk Road Business Park
Macclesfield, Cheshire
Wielka Brytania

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

Pozwolenie nr R/6517

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

08.01.1996/08.03.2001/19.01.2006/22.02.2011

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

07.04.2011 r.