

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO⁸⁾

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Meropental, 500 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji.
Meropental, 1000 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Meropental 500 mg

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

Meropental 1000 mg

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

Substancje pomocnicze:

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 Meropental wskazany jest 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.
- 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 Meropental może być stosowany w leczeniu pacjentów z neutropenią z gorączką, u których istnieje podejrzenie zakażenia bakteryjnego.

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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 szpitalne wywołane przez *Pseudomonas aeruginosa* lub *Acinetobacter spp.*

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

Dorośli i młodzież

Rodzaj zakażenia	Dawka podawana co 8 godzin
Zapalenie płuc, w tym pozaszpitalne i wewnątrzszpitalne zapalenie płuc	500 mg lub 1000 mg
Zakażenia oskrzelowo-płucne w przebiegu mukowiscydozy	2 g
Powikłane zakażenia układu moczowego	500 mg lub 1000 mg
Powikłane zakażenia jamy brzusznej	500 mg lub 1000 mg
Zakażenia śródporodowe i poporodowe	500 mg lub 1000 mg
Powikłane zakażenia skóry i tkanek miękkich	500 mg lub 1000 mg
Ostre bakteryjne zapalenie opon mózgowych	2 g
Leczenie gorączkujących pacjentów z neutropenią	1 g

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

Alternatywnie, dawki do 1000 mg 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 klirensiem kreatyniny wynoszącym powyżej 50 ml/min.

Pacjenci pediatryczni

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
Zapalenie płuc, w tym pozaszpitalne i wewnątrzszpitalne 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.

Meropenem jest zwykle podawany w postaci infuzji dożylniej 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.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

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.

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.

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.

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

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).

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

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

Meropental zawiera sód.

Meropental 500 mg: produkt leczniczy zawiera około 2,0 mEq sodu w dawce 500 mg, co należy uwzględnić u pacjentów kontrolujących zawartości sodu w diecie.

Meropental 1000 mg: produkt leczniczy zawiera około 4,0 mEq sodu w dawce 1000 mg, co należy uwzględnić w przypadku u pacjentów kontrolujących zawartości sodu w diecie.

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 wydalenie w kanalikach nerkowych i w ten sposób hamuje wydalenie 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 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

przeciwwskrzepowych, 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 przeciwwskrzepowymi.

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

Nie wiadomo, czy meropenem wydziela się z mlekiem kobiet. Meropenem wykrywany jest w mleku zwierząt w bardzo małych stężeniach. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią lub przerwać/powstrzymać się od leczenia meropenemem biorąc pod uwagę korzyści dla kobiety wynikające z leczenia.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

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%).

Wymienionych w tabeli działań niepożądanych o nieznanym częstości nie obserwowano u 2367 pacjentów, którzy brali udział w przedrejestracyjnych badaniach meropenemu po podaniu dożylnym i domięśniowym, lecz które zgłaszano w okresie po dopuszczeniu produktu do obrotu.

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 nieznaną (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.
	Nieznana	agranulocytoza, niedokrwistość hemolityczna
Zaburzenia układu immunologicznego	Nieznana	obrzęk naczynioruchowy, anafilaksja (patrz punkty 4.3 i 4.4)

Zaburzenia układu nerwowego	Często	ból głowy
	Niezbyt często	parestezje
	Rzadko	drgawki (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	biegunka, wymioty, nudności, ból brzucha
	Nieznana	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
	Nieznana	toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Niezbyt często	zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zwiększenie stężenia mocznika we krwi
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	odczyn zapalny, ból
	Niezbyt często	zakrzepowe zapalenie żył
	Nieznana	ból w miejscu wstrzyknięcia

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 meropenemem 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 (2009.06.05, wersja 3.1)		
Drobnoustrój	Wrażliwy (S) [mg/l]	Oporny (R) [mg/l]
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 2	>8
<i>Pseudomonas</i>	≤ 2	>8
<i>Acinetobacter</i>	≤ 2	>8
<i>Streptococcus</i> grupy A, B, C, G	≤ 2	>2
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹	≤ 2	>2
Inne paciorkowce	2	2
<i>Enterococcus</i>	-	-
<i>Staphylococcus</i> ³	odnośnik 3	odnośnik 3
<i>Haemophilus influenzae</i> ¹ i <i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 2	>2
<i>Neisseria meningitidis</i> ^{2,4}	≤ 0,25	>0,25
Gram-dodatnie bakterie beztlenowe	≤ 2	>8
Gram-ujemne bakterie beztlenowe	≤ 2	>8
Stężenia graniczne niezwiązane z żadnym gatunkiem	≤ 2	>8

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

² Szczepy, dla których wartości MIC są wyższe niż stężenia graniczne S/I 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. Do czasu uzyskania dowodów na skuteczność kliniczną dla potwierdzonych szczepów, dla których MIC jest wyższy od aktualnego stężenia granicznego (R), należy je traktować jako odporne.

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. Są one stosowane w przypadku gatunków niewymienionych w tabeli i jej odnośnikach.

-- = Nie zaleca się badania lekowrażliwości, ponieważ produkt leczniczy jest nieodpowiedni w przypadku danego gatunku.

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 wskutek 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 (metacylino-wrażliwe)^E

Staphylococcus species (metacylino-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*St

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 psittaci

Coxiella burnetii

Mycoplasma pneumoniae

^s Gatunki, które wykazują naturalną wrażliwość pośrednią.

^ε Wszystkie gronkowce oporne na metycylinę są oporne na meropenem.

[†] Odsetek oporności $\geq 50\%$ w jednym lub więcej krajów EU.

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.

Pacjenci pediatryczni

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 wydala 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 międzyosobnicza.

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 osoczowego, 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 g/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.

We wstępnym badaniu u małp stwierdzono zwiększenie częstości występowania poronień samoistnych po podaniu dawek 500 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 bezwodny

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 dożylniej musi być użyty natychmiast. Okres czasu pomiędzy początkiem rekonstytucji, a końcem wstrzyknięcia dożylnego lub dożylniej infuzji nie powinien przekraczać jednej godziny.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie zamrażać sporządzonego roztworu.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Meropental 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.

Meropental 1000 mg

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 Meropental 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. Odczekać 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 Meropental	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 Meropental jest większa niż 1 g, będzie potrzebna więcej niż jedna fiolka leku Meropental. 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 fiolek z lekiem Meropental.
7. Wyjąć igłę z fiołki i wstrząsać fiolką 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 fiolkę i odwrócić fiolkę 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 fiolkę w bezpieczne miejsce.
11. Trzymać strzykawkę w pozycji pionowej, igłą do góry. Popukać strzykawkę, aby pęcherzyki powietrza przesunęły się w strzykawkę do góry.
12. Usunąć powietrze ze strzykawki przez delikatne naciskanie tłoka, aż do usunięcia całego powietrza.
13. Jeśli lek Meropental jest stosowany w domu, użyte igły i zestaw do podawania infuzji należy usunąć we właściwy sposób. Jeśli lekarz zdecyduje o przerwaniu leczenia, należy usunąć niewykorzystany lek Meropental zgodnie z lokalnymi przepisami.

Infuzja

W celu przygotowania meropenemu do infuzji dożylną 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 fiolka 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 nie rozpuszczone cząsteczki.

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

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Farma-Projekt Sp. z o.o.
ul. Józefińska 2
30-529 Kraków
Polska

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

500 mg - 20198 ; 1000 mg - 20200

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

2012.05.31.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

2012.05.31.