

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Meronem 500 mg

Każda fiolka zawiera 500 mg meropenemu (*Meropenemum*) w postaci meropenemu trójwodnego.

Meronem 1 g

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

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

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

Każda fiolka 1 g zawiera 208 mg węgłanu sodu w ilości odpowiadającej 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.

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 3 miesięcy i starszych (patrz punkty 4.4 i 5.1):

- ciężkie zapalenie płuc, w tym szpitalne i tzw. respiratorowe zapalenie płuc;
- zapalenie oskrzeli i płuc 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 mózgowo-rdzeniowych.

Produkt Meronem może być stosowany w leczeniu gorączkujących pacjentów z neutropenią, u których występuje 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 leków przeciwbakteryjnych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Poniższa tabela zawiera ogólne zalecenia dotyczące dawkowania.

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

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

Ponadto, należy rozważyć modyfikację dawkowania u pacjentów z niewydolnością nerek (patrz poniżej).

Dorośli i młodzież

Zakażenie	Dawka podawana co 8 godzin
Ciężkie zapalenie płuc, w tym szpitalne zapalenie płuc i tzw. respiratorowe 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 w obrębie 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 mózgowo-rdzeniowych	2 g
Leczenie gorączkujących pacjentów z neutropenią	1 g

Meropenem jest zazwyczaj podawany w postaci wlewu dożylnego trwającego około 15 do 30 minut (patrz punkty 6.2, 6.3 i 6.6).

Zamiennie, zamiast we wlewie, dawki do 1 g mogą być podawane w postaci wstrzyknięcia dożylnego trwającego około 5 minut. Dostępne są jedynie ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa podawania dawki 2 g drogą wstrzyknięcia dożylnego u pacjentów dorosłych.

Zaburzenia czynności nerek

Jeśli klirens kreatyniny jest mniejszy niż 51 ml/min, u dorosłych i młodzieży dawka powinna zostać zmodyfikowana, tak jak podano poniżej. Dostępne są ograniczone dane dotyczące zmiany dawki w przypadku podawania leku w dawce jednostkowej 2 g.

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

Meropenem jest usuwany z surowicy podczas 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 klirensiem kreatyniny większym niż 50 ml/min.

Dzieci

Dzieci poniżej 3. miesiąca życia

Bezpieczeństwo i skuteczność meropenemu u dzieci poniżej 3. miesiąca życia nie zostały ustalone; nie określono również optymalnego schematu dawkowania. Jednakże, na podstawie ograniczonych danych farmakokinetycznych można wnioskować, że dawka 20 mg/kg mc., stosowana co 8 godzin, może być odpowiednim sposobem podawaniu leku u dzieci w tym przedziale wiekowym (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
Ciężkie zapalenie płuc, w tym szpitalne i tzw. respiratorowe zapalenie płuc.	10 lub 20 mg/kg mc.
Zapalenie oskrzeli i płuc w przebiegu mukowiscydozy	40 mg/kg mc.
Powikłane zakażenia układu moczowego	10 lub 20 mg/kg mc.
Powikłane zakażenia w obrębie 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 podawać dawki jak u osób dorosłych.

Brak doświadczeń w stosowaniu leku u dzieci z zaburzeniami czynności nerek.

Sposób podawania

Meronem jest zazwyczaj podawany we wlewie dożylnym trwającym od 15 do 30 minut (patrz punkty 6.2, 6.3 i 6.6). Zamiennie, meropenem w dawkach do 20 mg/kg mc. może być podawany drogą wstrzyknięcia dożylnego trwającego około 5 minut. Dostępne są ograniczone dane dotyczące podawania dzieciom dawki 40 mg/kg mc. we wstrzyknięciu dożylnym (*bolus*).

W celu zapoznania się z instrukcjami dotyczącymi rekonstrukcji 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 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, uwzględniając czynniki, takie jak ciężkość zakażenia, występowanie oporności na inne odpowiednie leki przeciwbakteryjne oraz ryzyko związane z wyborem leku w przypadku zakażenia bakterią oporną 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

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 meropenemem należy przeprowadzić szczegółowy wywiad dotyczący występowania w przeszłości reakcji nadwrażliwości na antybiotyki beta-laktamowe.

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

Ciężkie działania niepożądane dotyczące skóry (ang. *severe cutaneous adverse reactions*, SCAR), takie jak pęcherzowy rumień wielopostaciowy (zespół Stevensa-Johnsona, ang. *Stevens-Johnson syndrome*, SJS), toksyczna nekroliza naskórka (zespół Lyella, ang. *toxic epidermal necrolysis*, TEN), osutka polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi (ang. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS), rumień wielopostaciowy (ang. *erythema multiforme*, EM) i ostra uogólniona osutka krostkowa (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 niemal wszystkich leków przeciwbakteryjnych, w tym meropenemu, donoszono o występowaniu zapalenia jelit związanego ze stosowaniem antybiotyków i rzekomobłoniastego zapalenia jelit. Objawy mogą mieć różne nasilenie, od łagodnych do zagrażających życiu. Dlatego jest ważne, aby wziąć pod uwagę to rozpoznanie u pacjenta, u którego wystąpi biegunka podczas leczenia lub po leczeniu meropenemem (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.

Drgawki

Niezbyt często, podczas leczenia karbapenemami, w tym także meropenemem, zgłaszano występowanie drgawek (patrz punkt 4.8).

Monitorowanie czynności wątroby

Podczas leczenia meropenemem należy ściśle monitorować czynność wątroby ze względu na ryzyko hepatotoksyczności (zaburzenie czynności wątroby z cholestazą i cytolizą) (patrz punkt 4.8).

Podczas leczenia meropenemem pacjentów z chorobami wątroby: u pacjentów ze stwierdzonymi wcześniej chorobami wątroby należy kontrolować czynność wątroby. Nie ma konieczności zmiany dawki leku (patrz punkt 4.2).

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

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

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).

Produkt Meronem zawiera sól.

Meropenem, 500 mg: produkt leczniczy zawiera 45 mg sodu na fiolkę, co odpowiada 2,25% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

Meropenem, 1 g: produkt leczniczy zawiera 90 mg sodu na fiolkę, co odpowiada 4,5% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono specjalnych badań dotyczących interakcji, z wyjątkiem badań z probenecydem. Probenecyd konkuruje z meropenemem o aktywne wydzielanie 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 meropenemem.

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 nie jest spodziewane występowanie interakcji z innymi lekami, wynikających z wypierania ich z połączeń z białkami.

Po podaniu kwasu walproinowego jednocześnie z karbapenemami donoszono o zmniejszeniu stężenia kwasu walproinowego we krwi o 60-100% w ciągu około dwóch dni. Z uwagi na szybkie wystąpienie początku działania i duże działanie zmniejszające stężenie kwasu walproinowego, wydaje się, że jednoczesne leczenie kwasem walproinowym/walproinianem sodowym/walpromidem oraz lekiem z grupy karbapenemów nie powinno być stosowane i należy go unikać (patrz punkt 4.4).

Doustne leki przeciwzakrzepowe

Jednoczesne stosowanie antybiotyków oraz warfaryny może nasilać jej działanie przeciwzakrzepowe. Donoszono o wielu przypadkach zwiększenia działania przeciwzakrzepowego doustnych leków przeciwzakrzepowych, w tym warfaryny, u pacjentów, którzy otrzymywali jednocześnie leki przeciwbakteryjne. Ryzyko może różnić się zależnie od rodzaju zakażenia, wieku i stanu ogólnego pacjenta, dlatego trudno 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.

Dzieci i młodzież

Badanie dotyczące interakcji przeprowadzono tylko u dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

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

Ze względów bezpieczeństwa zaleca się, aby unikać stosowania meropenemu podczas 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 nad wpływem produktu 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, a 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 diagnostycznych po meropenemie była trombocytoza (1,6%) i zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (1,5-4,3%).

Tabelaryczne zestawienie ryzyka działań niepożądanych.

W poniższej tabeli podano działania niepożądane 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 (częstość nie może być ustalona 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 występowania	Zdarzenie
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Niezbyt często	zakażenia drożdżakowe jamy ustnej i pochwy
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Często	trombocytoza
	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 układu nerwowego	Często	ból głowy
	Niezbyt często	parestezje
	Rzadko	drgawki (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	biegunka, wymioty, nudności, bóle brzucha
	Niezbyt często	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, toksyczna nekroliza naskórka (zespół Lyella), pęcherzowy rumień wielopostaciowy (zespół Stevensa-Johnsona), rumień wielopostaciowy (patrz punkt 4.4)

	Częstość nieznana	osutka polekowa z eozynofilią i objawami układowymi (ang. drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS), 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	odczyny zapalne, 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 Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

tel.: +48 22 49 21 301

fax.: +48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl.

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu lub przedstawicielowi podmiotu odpowiedzialnego.

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 ewentualne reakcje niepożądane są zgodne z profilem działań niepożądanych opisanych w punkcie 4.8, mają niewielkie nasilenie i przemijają po zaprzestaniu stosowania lub po zmniejszeniu dawki leku. Należy rozważyć stosowanie leczenia objawowego.

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

Meropenem oraz jego metabolit ulegają hemodializie.

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 w wyniku wiązania się z białkiem wiążącym penicyliny (PBP, ang. penicillin binding protein).

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne (PK/PD)

Podobnie jak dla innych leków przeciwbakteryjnych z grupy beta-laktamowych, skuteczność działania meropenemu zależy od czasu, w jakim stężenie meropenemu przekracza MIC ($T > MIC$). W modelach nieklinicznych meropenem wykazywał działanie, gdy jego stężenia przekraczające MIC, określone dla drobnoustrojów wywołujących zakażenie, utrzymywały się w osoczu przez około 40% czasu pomiędzy 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 białek porynowych), (2) zmniejszonego powinowactwa docelowych białek wiążących penicyliny (PBP), (3) zwiększonej ekspresji składowych pompy czynnie usuwającej antybiotyk z komórki bakteryjnej i (4) produkcji beta-laktamaz, które mogą hydrolizować karbapenemy.

Na terenie Unii Europejskiej donoszono o lokalnym występowaniu skupisk zakażeń wywołanych przez bakterie odporne 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 zmniejszenie przepuszczalności i (lub) aktywacja pompy czynnie usuwającej antybiotyk z komórki bakteryjnej.

Wartości graniczne

Poniżej przedstawione są wartości graniczne $MIC_{breakpoint}$ meropenemu, wyznaczone przez Europejski Komitet ds. Oznaczania Lekowrażliwości Drobnoustrojów (ang. *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST*).

Kliniczne wartości graniczne MIC meropenemu wg EUCAST (2013-02-11, wersja 3.1)

Drobnoustroje	Wrażliwe (S) (mg/l)	Oporne (R) (mg/l)
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 2	> 8
<i>Pseudomonas spp.</i>	≤ 2	> 8
<i>Acinetobacter spp.</i>	≤ 2	> 8
<i>Streptococcus</i> grupy A, B, C i G	odnośnik 6	odnośnik 6
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹	≤ 2	> 2
Paciorkowce z grupy <i>Viridans</i> ²	≤ 2	> 2
<i>Enterococcus spp.</i>	--	--
<i>Staphylococcus spp.</i>	odnośnik 3	odnośnik 3
<i>Haemophilus influenzae</i> ^{1,2} i <i>Moraxella catarrhalis</i> ²	≤ 2	> 2
<i>Neisseria meningitidis</i> ^{2,4}	$\leq 0,25$	$> 0,25$
Bakterie beztlenowe Gram-dodatnie z wyjątkiem <i>Clostridium difficile</i>	≤ 2	> 8
Bakterie beztlenowe Gram-ujemne	≤ 2	> 8
<i>Listeria monocytogenes</i>	$\leq 0,25$	$> 0,25$
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 $\leq 0,25$ mg/l (wrażliwe) oraz > 1 mg/l (oporne).
- ² Szczepy, dla których wartości MIC są powyżej wartości granicznej dla wrażliwości występują bardzo rzadko lub do tej pory ich nie wykryto. Identyfikacja i testy lekowrażliwości takiego wyizolowanego szczepu powinny zostać powtórzone i jeśli wyniki zostaną potwierdzone, szczep powinien zostać wysłany do laboratorium referencyjnego. Dopóki brak dowodów na skuteczność kliniczną dla potwierdzonych szczepów, dla których wartość MIC jest powyżej aktualnej wartości granicznej, należy je zgłosić jako oporne.
- ³ O wrażliwości gronkowców na karbapenemy wnioskuje się na podstawie wrażliwości na cefoksytynę.
- ⁴ Stężenie graniczne meropenemu odnosi się wyłącznie do zapalenia opon mózgowych.
- ⁵ Stężenia graniczne niezależne od gatunków bakterii zostały określone na podstawie danych PK/PD i są niezależne od dystrybucji MIC dla poszczególnych gatunków. Stosuje się je wyłącznie w odniesieniu do gatunków, dla których nie określono konkretnych wartości granicznych. Wartości graniczne niezależne od gatunków oparto na następującym dawkowaniu: wartości graniczne EUCAST dotyczą meropenemu w dawce minimalnej 1000 mg 3 razy na dobę podawanego dożylnie w czasie 30 minut. W odniesieniu do ciężkich zakażeń oraz w ustalaniu wartości granicznych I/R brano pod uwagę dawkę 2 g 3 razy na dobę.
- ⁶ O wrażliwości paciorkowców beta-hemolizujących grup A, B, C, i G na antybiotyki beta-laktamowe wnioskuje się na podstawie ich wrażliwości na penicylinę.
- = Oznaczanie lekowrażliwości nie jest zalecane, ponieważ ten produkt leczniczy wykazuje słabą aktywność wobec tej grupy drobnoustrojów.
- Izolaty bakterii można zgłaszać jako oporne bez uprzedniego testowania wrażliwości.

Rozpowszechnienie nabytej oporności na lek może różnić się geograficznie oraz zmieniać w czasie w odniesieniu do poszczególnych gatunków drobnoustrojów i dlatego należy uwzględnić lokalne informacje na temat występowania oporności, szczególnie w przypadku leczenia ciężkich zakażeń. Zależnie od potrzeb, należy skorzystać z porady eksperta, gdy lokalne występowanie oporności jest takie, że użyteczność leku przynajmniej w przypadku niektórych rodzajów zakażeń jest wątpliwa.

Poniższa lista patogenów została stworzona na podstawie doświadczenia klinicznego i wytycznych terapeutycznych.

Zazwyczaj wrażliwe gatunki

Tlenowe Gram-dodatnie

Enterococcus faecalis^s

Staphylococcus aureus (metacylino wrażliwe)^f

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 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 może wystąpić oporność nabyta

Tlenowe Gram-dodatnie

Enterococcus faecium^{§†}

Tlenowe Gram-ujemne

Acinetobacter spp.

Burkholderia cepacia

Pseudomonas aeruginosa

Organizmy o oporności naturalnej

Tlenowe Gram-ujemne

Stenotrophomonas maltophilia

Legionella spp.

Inne drobnoustroje

Chlamydiophila pneumoniae

Chlamydiophila psittaci

Coxiella burnetti

Mycoplasma pneumoniae

§ Gatunki, które wykazują pośrednią naturalną wrażliwość.

£ Wszystkie gronkowce odporne na metycylinę są odporne na meropenem.

† Odsetek oporności $\geq 50\%$ 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 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-minutowym wlewie średnie C_{max} wynosi odpowiednio około 23, 49 i 115 $\mu\text{g/ml}$, a odpowiadające im wartości AUC wynosiły 39,3; 62,3 i 153 $\mu\text{g h/ml}$. Po infuzji trwającej 5 minut wartości C_{max} to 52 i 112 $\mu\text{g/ml}$, 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 1000 mg meropenemu co 8 godzin po zabiegach chirurgicznych z powodu zakażenia w obrębie jamy brzusznej, wykazało, że C_{max} i okres półtrwania są porównywalne do wartości u osób zdrowych, lecz objętość dystrybucji jest większa i wynosi 27 l.

Dystrybucja

Średnie wiązanie meropenemu z białkami osocza wynosi około 2% i jest niezależne od jego stężenia. Po szybkim podaniu (w czasie 5 minut lub krótszym), farmakokinetyka jest dwuwykładnicza, ale jest ona w mniejszym stopniu wyrażona po infuzji trwającej 30 minut. Wykazano, że meropenem dobrze przenika do wielu płynów i tkanek w tym do 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 imipenem wrażliwość na hydrolizę przez ludzką dehydropeptydazę-I (DHP-I) i dlatego nie ma konieczności jednoczesnego stosowania inhibitora DHP-I.

Eliminacja

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 wykrywane 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 zwiększa się AUC stężenia w osoczu i wydłuża się okres półtrwania dla meropenemu. Odnotowano, że 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). Wartość AUC dla nieaktywnych mikrobiologicznie metabolitów 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 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 farmakokinetycznych 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 i młodzież

Badanie farmakokinetyki u niemowląt i dzieci z zakażeniem, po dawkach 10, 20 i 40 mg/kg mc. wykazało wartości C_{max} zbliżone do obserwowanych u 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 u wszystkich dzieci z wyjątkiem najmłodszych (<6 miesięcy $t_{1/2}$ 1,6 godziny). Średnie wartości klirensu meropenemu wynosiły 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) oraz 4,3 ml/min/kg mc. (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 przeciwzakaźniowego, wykazuje u noworodków w starszym wieku chronologicznym lub ciążowym większy, przy ogólnym, średnim biologicznym okresie półtrwania wynoszącym 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 wykazały, że meropenem jest dobrze tolerowany przez nerki. Histologiczne dowody uszkodzenia kanalików nerkowych obserwowano u myszy i psów tylko po dawkach 2000 mg/kg mc. i większych po podaniu pojedynczym i u małąp w 7-dniowym badaniu, po dawkach 500 mg/kg mc.

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

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

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

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

Nie stwierdzono zwiększonej wrażliwości na meropenem 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

Meropenem 500 mg: sodu węglan bezwodny

Meropenem 1 g: 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

4 lata

Po rozpuszczeniu

Szybkie wstrzyknięcie dożylnie

W celu przygotowania roztworu do szybkiego wstrzyknięcia dożylnego należy rozpuścić produkt 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 temperaturze do 25°C lub 12 godzin podczas przechowywania w stanie schłodzonym (2-8°C).

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.

Infuzja

W celu sporządzenia roztworu do infuzji dożylnej należy rozpuścić produkt w 0,9% roztworze chlorku sodu do infuzji lub w 5% roztworze 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 3 godziny w temperaturze do 25°C lub 24 godziny podczas przechowywania w stanie schłodzonym (2-8°C).

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.

Roztwór produktu leczniczego w 5% roztworze dekstrozy należy podać niezwłocznie.

Sporządzonych roztworów nie należy zamrażać.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze do 30°C.

Nie zamrażać sporządzonego roztworu.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Meronem 500 mg

674 mg proszku w 20 ml fiolce ze szkła I typu z zamknięciem (szary korek z gumy halobutyłowej z nakładką z aluminium).

Meronem 1 g

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

Produkt jest dostarczany w opakowaniach zawierających 1 lub 10 fiolek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Wstrzyknięcie

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

Infuzja

W celu przygotowania meropenemu do infuzji dożylniej można rozpuścić proszek bezpośrednio w 0,9% roztworze chlorku sodu lub 5% roztworze dekstrozy 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 niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgia

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr R/6516
Pozwolenie nr R/6517

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 8 stycznia 1996
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 22 luty 2011

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

11.09.2018