

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Meropenem Kabi 500 mg prášek pro injekční/infuzní roztok

Meropenem Kabi 1 g prášek pro injekční/infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Meropenem Kabi 500 mg

Jedna injekční lahvička/lahev obsahuje 500 mg meropenemu ve formě trihydrátu meropenemu .

Meropenem Kabi 1 g

Jedna injekční lahvička/lahev obsahuje 1 g meropenemu ve formě trihydrátu meropenemu.

Pomocné látky se známým účinkem:

Jedna 500mg injekční lahvička/lahev obsahuje 1,96 mmol (nebo 45,13 mg) sodíku.

Jedna 1g injekční lahvička/lahev obsahuje 3,92 mmol (nebo 90,25 mg) sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro injekční /infuzní roztok.

Bílý až světle žlutý prášek.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Meropenem Kabi je indikován u dospělých a dětí od 3 měsíců k léčbě následujících infekcí (viz body 4.4 a 5.1):

- závažná pneumonie, včetně nemocniční pneumonie a pneumonie při použití ventilátoru.
- bronchopulmonální infekce u cystické fibrózy
- komplikované infekce močových cest
- komplikované nitrobřišní infekce - porodní a poporodní infekce
- komplikované infekce kůže a měkkých tkání
- akutní bakteriální meningitida

Léčba pacientů s bakteriemií, která se objeví v souvislosti s infekcemi uvedenými výše nebo existuje podezření na takovou souvislost.

Přípravek Meropenem Kabi lze použít ke komplexní léčbě febrilních neutropenických pacientů při podezření na bakteriální infekci.

Je nutné brát v úvahu oficiální doporučení o vhodném použití antibakteriálních látek.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Tabulky 1 a 2 uvedené níže poskytují obecná doporučení pro dávkování.

Podávaná dávka meropenemu a délka léčby závisí na typu infekce, včetně závažnosti infekce a klinické odpovědi.

Při léčbě některých typů infekcí, např. infekcí vyvolaných méně citlivými bakteriálními kmeny (např. *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*) nebo velmi závažných infekcí, může být vhodná dávka až 2 g třikrát denně u dospělých a dospívajících a dávka až 40 mg/kg třikrát denně u dětí.

Při stanovování dávek k léčbě pacientů s renální insuficiencí je nutná pečlivá rozvaha (viz níže).

Tabulka 1

Dospělí a dospívající

Infekce	Dávka podaná každých 8 hodin
Závažná pneumonie včetně nemocniční pneumonie a pneumonie při použití ventilátoru	500 mg nebo 1 g
Bronchopulmonální infekce u cystické fibrózy	2 g
Komplikované infekce močových cest	500 mg nebo 1 g
Komplikované nitrobrříšní infekce	500 mg nebo 1 g
Porodní a poporodní infekce	500 mg nebo 1 g
Komplikované infekce kůže a měkkých tkání	500 mg nebo 1 g
Akutní bakteriální meningitida	2 g
Komplexní léčba febrilních neutropenických pacientů	1 g

Přípravek Meropenem Kabi se obvykle podává jako intravenózní infuze po dobu asi 15 až 30 minut (viz body 6.2, 6.3 a 6.6).

Dávky meropenemu do 1 g lze alternativně podat jako intravenózní bolusovou injekci po dobu asi 5 minut. Existují pouze omezené bezpečnostní informace podporující podání dávky 2 g jako bolusové intravenózní injekce u dospělých.

Porucha funkce ledvin

U dospělých a dospívajících s clearance kreatininu nižší než 51 ml/min má být dávka upravena podle níže uvedených pokynů. O úpravě jednotkové dávky 2 g existují pouze omezené údaje.

Tabulka 2

Clearance kreatininu (ml/min)	Dávka (na základě jednotkové dávky 500 mg nebo 1 g nebo 2 g, viz tabulka výše)	Frekvence
26–50	Jedna jednotková dávka	každých 12 hodin
10–25	Polovina jednotkové dávky	každých 12 hodin
< 10	Polovina jednotkové dávky	každých 24 hodin

Meropenem je odstraňován hemodialýzou a hemofiltrací. Požadovaná dávka má být podána po ukončení hemodialyzačního cyklu.

Není k dispozici doporučené dávkování pro pacienty na peritoneální dialýze.

Porucha funkce jater

U pacientů s poškozením jater není nutná úprava dávkování (viz bod 4.4).

Starší pacienti

U starších pacientů s normální funkcí ledvin nebo clearance kreatininu vyšší než 50 ml/min není nutná úprava dávkování.

Pediatrická populace

Novorozenci a kojenci ve věku do 3 měsíců

U novorozenců a kojenců ve věku do 3 měsíců nebyla stanovena bezpečnost a účinnost meropenemu a nebyl určen optimální dávkovací režim. Omezené farmakokinetické údaje však naznačují, že vhodným dávkovacím režimem může být 20 mg/kg každých 8 hodin (viz bod 5.2).

Děti od 3 měsíců do 11 let a do 50 kg tělesné hmotnosti

Doporučené dávkovací režimy jsou uvedeny v tabulce 3 níže:

Tabulka 3

Infekce	Dávka podaná každých 8 hodin
Závažná pneumonie včetně nemocniční pneumonie a pneumonie při použití ventilátoru	10 nebo 20 mg/kg
Bronchopulmonální infekce u cystické fibrózy	40 mg/kg
Komplikované infekce močových cest	10 nebo 20 mg/kg
Komplikované nitrobrišní infekce	10 nebo 20 mg/kg
Komplikované infekce kůže a měkkých tkání	10 nebo 20 mg/kg
Akutní bakteriální meningitida	40 mg/kg
Komplexní léčba febrilních neutropenických pacientů	20 mg/kg

Děti s tělesnou hmotností nad 50 kg

Stejná dávka jako u dospělých.

Nejsou žádné zkušenosti u dětí s poškozením ledvin.

Způsob podání

Přípravek Meropenem Kabi se obvykle podává jako intravenózní infuze po dobu asi 15 až 30 minut (viz body 6.2, 6.3 a 6.6). Dávky meropenemu do 20 mg/kg lze alternativně podat jako intravenózní bolusovou injekci po dobu asi 5 minut. Existují pouze omezené bezpečnostní údaje podporující podání dávky 40 mg/kg u dětí jako bolusové intravenózní injekce.

Návod k rekonstituci/naředění tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
Hypersenzitivita na jiné karbapenemy.

Závažná hypersenzitivita (např. anafylaktická reakce, závažné kožní reakce) na jiná beta-laktamová antibiotika (např. peniciliny nebo cefalosporiny).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Při výběru meropenemu k léčbě jednotlivých pacientů je třeba brát v úvahu vhodnost použití karbapenemu na základě takových faktorů, jako je závažnost infekce, prevalence rezistence na jiná vhodná antibakteriální léčiva a riziko selekce rezistentních bakterií na karbapenem.

Rezistence kmenů *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter spp*

Rezistence kmenů *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter spp.* na penemy se v rámci Evropské unie liší. Předepisující lékař má mít na zřeteli místní prevalenci rezistence těchto bakterií na penemy.

Hypersenzitivní reakce

Podobně jako u všech beta-laktamových antibiotik byly hlášeny závažné a občas i fatální případy hypersenzitivity (viz body 4.3 a 4.8).

Pacienti, kteří jsou hypersenzitivní na karbapenemy, peniciliny nebo jiná beta-laktamová antibiotika, mohou být hypersenzitivní také na meropenem. Před zahájením léčby meropenemem je nutné pečlivě pátrat po předchozích hypersenzitivních reakcích na beta-laktamová antibiotika.

Pokud se objeví závažná alergická reakce, je nutné přerušit podávání přípravku a zahájit odpovídající léčbu. Závažné kožní nežádoucí účinky (SCAR), jako jsou Stevensův-Johnsonův syndrom (SJS), toxická epidermální nekrolýza (TEN), lékové reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS), erythema multiforme (EM) a akutní generalizovaná exantematózní pustulosa (AGEP) byly nahlášeny u pacientů užívajících meropenem (viz bod 4.8). Pokud se objeví známky a příznaky naznačující takovýmto účinkům, je třeba ihned léčbu meropenemem ukončit a zvážit alternativní léčbu.

Antibiotiky navozená kolitida

Antibiotiky navozená kolitida a pseudomembranózní kolitida byla hlášena téměř u všech antibakteriálních léčiv, včetně meropenemu, a může být mírná až život ohrožující. Na tuto diagnózu je proto třeba myslet u pacientů, u nichž se v průběhu podávání nebo po podání meropenemu (viz bod 4.8) vyskytne průjem. Je třeba uvažovat o přerušení léčby meropenemem a zahájení specifické léčby *Clostridium difficile*. Nemají být podávána léčiva, která inhibují střevní peristaltiku.

Záchvaty

V průběhu léčby karbapenemy, včetně meropenemu, byly občas hlášeny záchvaty (viz bod 4.8).

Kontrola jaterních funkcí

Vzhledem k riziku hepatální toxicity (hepatální dysfunkce s cholestázou a cytolýzou (viz bod 4.8) je nutné v průběhu podávání meropenemu sledovat jaterní funkce.

Použití u pacientů s onemocněním jater: v průběhu léčby meropenemem u pacientů s již existující poruchou funkce jater je nutné monitorovat jaterní funkce. Není nutné upravovat dávkování (viz bod 4.2).

Sérokonverze přímého antiglobulinového testu (Coombsův test)

V průběhu léčby meropenemem se může vyvinout pozitivní přímý nebo nepřímý Coombsův test.

Souběžné podávání s kyselinou valproovou/valproátem sodným/valpromidem

Souběžné podávání meropenemu a kyseliny valproové/valproátu sodného/valpromidu se nedoporučuje (viz bod 4.5).

Přípravek Meropenem Kabi obsahuje sodík.

Přípravek Meropenem Kabi 500 mg: Tento léčivý přípravek obsahuje cca 45,13 mg sodíku v jedné injekční lahvičce/lahvi, což odpovídá 2,3 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

Přípravek Meropenem Kabi 1 g: Tento léčivý přípravek obsahuje cca 90,25 mg sodíku v jedné injekční lahvičce/lahvi, což odpovídá 4,5 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Kromě studie s probenecidem nebyly provedeny žádné interakční studie. Probenecid kompetuje s meropenemem v procesu aktivní tubulární sekrece, a tak inhibuje renální exkreci meropenemu, prodlužuje eliminační poločas a zvyšuje plazmatické koncentrace meropenemu. Při současném podání probenecidu a meropenemu je nutná opatrnost.

Potenciální vliv meropenemu na vazbu jiných léčiv na bílkoviny nebo metabolismus nebyl studován. Vazba na bílkoviny je ale tak nízká, že se neočekává interakce s jinými léčivy na podkladě tohoto mechanismu.

Při současném podání s karbapenemy bylo hlášeno snížení sérových koncentrací kyseliny valproové mající za následek 60–100% snížení hladin kyseliny valproové v průběhu 2 dnů. Vzhledem k rychlému nástupu a rozsahu tohoto snížení se zdá být současné podávání kyseliny valproové/valproátu sodného/valpromidu a karbapenemů obtížně zvládnutelné, a proto se nedoporučuje (viz bod 4.4).

Perorální antikoagulancia

Souběžné podávání antibiotik a warfarinu může zvyšovat jeho antikoagulační účinek. Existuje mnoho hlášení o zvýšení antikoagulačního účinku perorálně podávaných antikoagulancií, včetně warfarinu, u pacientů, kteří byli současně léčeni antibakteriálními léčivy. Riziko se může měnit podle typu infekce, věku a celkového stavu pacienta, takže je těžké odhadnout podíl antibiotika na zvýšení hodnoty INR (mezinárodní normalizovaný poměr). Doporučuje se časté sledování hodnoty INR v průběhu a krátce po současném podávání antibiotik a perorálních antikoagulancií.

Pediatrická populace

Interakční studie byly provedeny pouze u dospělých.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Neexistují, resp. existují pouze omezené údaje o použití meropenemu u těhotných žen. Studie na zvířatech nenaznačují žádný přímý nebo nepřímý škodlivý vliv s ohledem na reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Jako preventivní opatření je lépe se vyhnout podávání meropenemu v průběhu těhotenství.

Kojení

Bylo hlášeno, že do lidského mléka se vylučuje malé množství meropenemu. Meropenem se nemá podávat kojícím ženám, ledaže potencionální prospěch pro ženu převáží nad potencionálním rizikem pro kojení.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje nebyly provedeny. Před řízením či obsluhováním strojů je však třeba mít na paměti, že u meropenemu byla hlášena bolest hlavy, parestézie a křeče.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Z hodnocení u 4 872 pacientů s celkem 5 026 léčebnými kúrami meropenemem byly nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky vztahujícími se k meropenemu průjem (2,3 %), vyrážka (1,4 %), nauzea/zvracení (1,4 %) a zánět v místě aplikace přípravku (1,1 %). Nejčastěji hlášenými laboratorně

zjištěnými nežádoucími účinky vztahujícími se k léčbě meropenemem byly trombocytóza (1,6 %) a zvýšení hladin jaterních enzymů (1,5–4,3 %).

Tabulkový přehled rizika nežádoucích účinků

V tabulce uvedené níže jsou nežádoucí účinky seřazeny podle orgánových tříd a frekvence: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 4

Třída orgánových systémů	Frekvence	Příhoda
Infekce a infestace	Méně časté	orální a vaginální kandidóza
Poruchy krve a lymfatického systému	Časté	trombocytemie
	Méně časté	agranulocytóza, hemolytická anémie, trombocytopenie, neutropenie, leukopenie, eozinofilie leukopenie,
Poruchy imunitního systému	Méně časté	angioedém, anafylaxe (viz body 4.3 a 4.4)
Poruchy nervového systému	Časté	bolest hlavy
	Méně časté	parestezie
	Vzácné	záchvaty (viz bod 4.4)
Gastrointestinální poruchy	Časté	průjem, zvracení, nauzea, bolest břicha
	Méně časté	kolitida související s použitím antibiotika (viz bod 4.4)
Poruchy jater a žlučových cest	Časté	zvýšené hladiny transamináz, alkalické fosfatázy a laktátdehydrogenázy v krvi
	Méně časté	zvýšená koncentrace bilirubinu v krvi
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Časté	vyrážka, svědění
	Méně časté	kopřivka, toxická epidermální nekrolýza, Stevensův-Johnsonův syndrom, erythema multiforme (viz bod 4.4)
	Není známo	lékové reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (syndrom DRESS), akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (viz bod 4.4)
Poruchy ledvin a močových cest	Méně časté	zvýšená koncentrace kreatininu, zvýšená koncentrace močoviny v krvi
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Časté	zánět, bolest
	Méně časté	tromboflebitida, bolest v místě aplikace

Pediatrická populace

Přípravek Meropenem Kabi je schválen pro použití u dětí od 3 měsíců. Neexistuje důkaz o zvýšeném riziku jakéhokoli nežádoucího účinku u dětí na základě omezených dostupných údajů. Všechna obdržena hlášení jsou konzistentní s příhodami pozorovanými u dospělých.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 48
100 41
Praha 10

Webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

4.9 Předávkování

Relativní předávkování je možné u pacientů s poškozením ledvin, pokud není dávka upravena tak, jak je popsáno v bodě 4.2. Omezené postmarketingové zkušenosti ukazují, že pokud se objeví nežádoucí účinky po předávkování, odpovídají profilu nežádoucích účinků popsanému v bodě 4.8, jsou obvykle mírné a ustupují při přerušení léčby nebo snížení dávky. Je nutné uvažovat o symptomatické léčbě.

U lidí s normální funkcí ledvin dochází k rychlé renální eliminaci.

Meropenem a jeho metabolit lze odstranit hemodialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antibakteriální léčiva pro systémovou aplikaci, karbapenemy
ATC kód: J01DH02

Mechanismus účinku

Meropenem snadno penetruje do gramnegativních i grampozitivních bakterií a inhibuje syntézu bakteriální stěny vazbou na proteiny vázající penicilin (PBP).

Farmakokinetické/farmakodynamické (FK/FD) vztahy

Podobně jako u jiných beta-laktamových antibiotik bylo prokázáno, že čas než je překročena MIC ($T > MIC$) nejlépe koreluje s účinností. V předklinických modelech prokázal meropenem aktivitu, pokud plazmatické koncentrace překročily MIC infekčního mikroorganismu po dobu asi 40 % dávkového intervalu. Tato cílová hodnota nebyla potvrzena v klinických podmínkách.

Mechanismus rezistence

Bakteriální rezistence na meropenem může vzniknout následkem: (1) snížené permeability vnější membrány gramnegativních bakterií (v důsledku snížené syntézy purinů); (2) snížené afinity k cílovým PBP; (3) zvýšené exprese komponent efluxních pump a (4) tvorby beta-laktamáz, které mohou hydrolyzovat karbapenemy.

V Evropské unii byla hlášena lokální ohniska infekcí v důsledku bakterií rezistentních na meropenem.

Neexistuje zkřížená rezistence mezi meropenemem a chinolony, aminoglykosidy, makrolidy a tetracykliny, pokud jde o cílové mikroorganismy. Pokud však rezistence vznikla na podkladě neprostupnosti a/nebo efluxních pump, mohou bakterie vykazovat rezistenci k více než jedné třídě antibiotik.

Hraniční hodnoty

Klinické hraniční hodnoty pro testování MIC Evropského výboru pro testování antimikrobiální citlivosti (EUCAST) jsou uvedeny níže.

Tabulka 5

Klinické hraniční hodnoty MIC pro meropenem podle EUCAST (2013-02-11, v 3.1)

Organismus	citlivé (S) (mg/l)	rezistentní (R) (mg/l)
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 2	> 8
<i>Pseudomonas</i>	≤ 2	> 8
<i>Acinetobacter</i>	≤ 2	> 8
<i>Streptococcus</i> skupiny A, B, C a G	poznámka 6	poznámka 6
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹	≤ 2	> 2
Skupina viridujících streptokoků ²	≤ 2	> 2
<i>Enterococcus spp.</i>	--	--
<i>Staphylococcus spp.</i>	Poznámka 3	Poznámka 3
<i>Haemophilus influenzae</i> ¹ a <i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 2	> 2
<i>Neisseria meningitidis</i> ^{2,4}	≤ 0,25	> 0,25
Grampozitivní anaerobní mikroorganismy kromě <i>Clostridium difficile</i>	≤ 2	> 8
Gramnegativní anaerobní mikroorganismy	≤ 2	> 8
<i>Listeria monocytogenes</i>	≤ 0,25	> 0,25
Hraniční hodnoty nezávislé na druhu ⁵	≤ 2	> 8
¹ Hraniční hodnoty pro meropenem pro <i>Streptococcus pneumoniae</i> a <i>Haemophilus influenzae</i> u meningitidy jsou < 0,25 mg/l (citlivé) a > 1 mg/l (rezistentní). ² Izoláty s hodnotou MIC nad hraniční hodnotou pro citlivé mikroorganismy jsou velmi vzácné nebo nejsou dosud hlášeny. Identifikace a testy mikrobiální citlivosti u takových izolátů musí být opakovány a pokud je výsledek potvrzen, izolát je odeslán do referenční laboratoře. Dokud není důkaz o klinické účinnosti pro potvrzené izoláty s MIC nad hraniční hodnotou pro rezistenci, mají být hlášeny jako rezistentní. ³ Citlivost stafylokoků na karbapenemy je odvozována od citlivosti k cefoxitinu. ⁴ Hraniční hodnoty meropenemu se vztahují pouze k meningitidě. ⁵ Hraniční hodnoty byly určeny především z hodnot FK/FD a jsou nezávislé na distribuci MIC určitých druhů. Jsou určeny pouze pro druhy, kterým nebyla přiřazena druhově specifická hraniční hodnota. Druhově nespecifické hraniční hodnoty jsou odvozeny od následujících dávek: hraniční hodnoty podle EUCAST pro meropenem 1 g 3x denně jako nejnižší dávka podaná intravenózně po dobu déle než 30 minut. U závažných infekcí a při určování hraniční hodnoty I/R byla uvažována dávka 2 g 3 x denně. ⁶ Betalaktamová citlivost rodu <i>Streptococcus</i> skupin A, B, C a G je odvozena od citlivosti k penicilinu. -- Nedoporučuje se provádět test citlivosti, neboť druh není vhodným cílem pro léčbu léčivým přípravkem. Izoláty mohou být hlášeny jako R bez předchozího testování.		

Prevalence získané rezistence u vybraných mikroorganismů se může lišit geograficky a v čase a je žádoucí získat místní informace, zvláště při léčbě těžkých infekcí. Pokud je místní prevalence rezistence taková, že použití léčiva je, přinejmenším u některých typů infekcí, diskutabilní, je třeba si vyžádat expertní stanovisko.

Následující seznam patogenů je odvozen z klinických zkušeností a léčebných doporučení.

<u>Všeobecně citlivé druhy</u> <u>Grampozitivní aerobní mikroorganismy</u> <i>Enterococcus faecalis</i> [§] <i>Staphylococcus aureus</i> (citlivé na methicilin) [£] rod <i>Staphylococcus</i> (citlivé na methicilin) včetně <i>Staphylococcus epidermidis</i> <i>Streptococcus agalactiae</i> (skupina B) <i>Streptococcus milleri</i> skupina (<i>S. anginosus</i> , <i>S. constellatus</i> a <i>S. intermedius</i>) <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Streptococcus pyogenes</i> (skupina A) <u>Gramnegativní aerobní mikroorganismy</u>
--

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

Grampozitivní anaerobní mikroorganismy

Clostridium perfringens
Peptoniphilus asaccharolyticus
rod *Peptostreptococcus* (včetně *P. micros*, *P. anaerobius*, *P. magnus*)

Gramnegativní anaerobní mikroorganismy

Bacteroides caccae
Bacteroides fragilis skupina
Prevotella bivia
Prevotella disiens

Druhy, u kterých může být problémem získaná rezistence

Grampozitivní aerobní mikroorganismy

Enterococcus faecium^{§†}

Gramnegativní aerobní mikroorganismy

rod *Acinetobacter*
Burkholderia cepacia
Pseudomonas aeruginosa

Přirozeně rezistentní mikroorganismy

Gramnegativní aerobní mikroorganismy

Stenotrophomonas maltophilia
rod *Legionella*

Jiné mikroorganismy

Chlamydophila pneumoniae
Chlamydophila psittaci
Coxiella burnetii
Mycoplasma pneumoniae

[§] Druhy, které vykazují intermediární citlivost.

[‡] Všechny methicilin rezistentní stafylokoky jsou rezistentní na meropenem.

[†] Rozsah rezistence $\geq 50\%$ v jedné nebo více zemích EU.

Vozhrivka a melioidóza: Použití meropenemu u lidí je založeno na údajích o citlivosti *in vitro* u *Burkholderia mallei* a *Burkholderia pseudomallei* a na omezených údajích u lidí. Ošetřující lékař má konzultovat národní a/nebo mezinárodní doporučení ohledně léčby vozhrivky a melioidózy.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Průměrný plazmatický poločas u zdravých jedinců je přibližně 1 hodina, průměrný distribuční objem je přibližně 0,25 l/kg (11–27 l) a průměrná clearance je 287 ml/min při dávce 250 mg a klesá na 205 ml/min při dávce 2 g. Po podání dávek 500, 1 000 a 2 000 mg jako infuze po dobu 30 minut jsou průměrné hodnoty $C_{\max}$ asi 23, 49 a 115 µg/ml, odpovídající hodnoty AUC jsou 39,3; 62,3 a 153 µg.h/ml. Při infuzi po dobu 5 minut jsou hodnoty $C_{\max}$ 52 a 112 µg/ml po podání dávek 500 mg, resp. 1 000 mg. Při podávání opakovaných dávek po 8 hodinách nedochází u jedinců s normální funkcí ledvin ke kumulaci meropenemu.

Studie s 12 pacienty, kterým byl po chirurgickém zákroku podáván meropenem 1 000 mg každých 8 hodin pro nitrobrší infekce, ukázala, že hodnoty $C_{\max}$ a poločasu jsou srovnatelné s hodnotami u normálních jedinců, distribuční objem se však zvětšil na 27 l.

Distribuce v organismu

Průměrná vazba meropenemu na plazmatické bílkoviny je asi 2 % a je nezávislá na koncentraci. Po rychlém podání (5 minut a méně) je farmakokinetika biexponenciální, ale mnohem méně vyznačená po 30minutovém podání. Meropenem dobře proniká do několika tělesných tekutin a tkání: plíce, bronchiální sekret, žluč, cerebrospinální tekutina, gynekologické tkáně, kůže, fascie, svaly a peritoneální exsudát.

Biotransformace

Meropenem je metabolizován hydrolýzou beta-laktamového kruhu za vzniku mikrobiologicky neaktivních metabolitů. V podmínkách in vitro je meropenem méně citlivý k hydrolýze lidskými dehydropeptidázami-I (DHP-I) ve srovnání s imipenemem a není nutné současně přidávat inhibitor DHP-I.

Eliminace z organismu

Meropenem je přednostně vylučován ledvinami v nezměněné formě, asi 70 % dávky (50–75 %) se vyloučí v nezměněné podobě v průběhu 12 hodin. Dalších 28 % se vyloučí ve formě mikrobiálně neaktivního metabolitu. Stolicí se vyloučí pouze asi 2 % dávky. Měřená renální clearance a vliv probenecidu ukazují, že meropenem je vylučován filtrací i tubulární sekrecí.

Renální insuficience

Renální poškození vede ke zvýšení plazmatické AUC a prodloužení poločasu meropenemu. U pacientů se středně závažným poškozením se AUC zvyšuje 2,4x ($CrCl$ 33–74 ml/min), 5x u závažného poškození ($CrCl$ 4–23 ml/min) a 10x u hemodialyzovaných pacientů ($CrCl < 2$ ml/min) ve srovnání se zdravými jedinci ($CrCl > 80$ ml/min). Hodnota AUC mikrobiálně neaktivního metabolitu s otevřeným kruhem byla významně zvýšena u pacientů s renálním poškozením.

U pacientů se středně závažným a závažným poškozením ledvin se doporučuje úprava dávky (viz bod 4.2).

Meropenem je odstraňován hemodialýzou a hodnota clearance v průběhu hemodialýzy je asi 4x vyšší než u anurických pacientů.

Hepatální insuficience

Studie u pacientů s alkoholickou cirhózou neprokázala vliv onemocnění jater na farmakokinetiku meropenemu po opakovaném podání.

Dospělí pacienti

Farmakokinetické studie provedené u pacientů neprokázaly významné farmakokinetické rozdíly ve srovnání se zdravými jedinci s ekvivalentní renální funkcí. Populační model vytvořený na podkladě údajů od 79 pacientů s nitrobrší infekcí nebo pneumonií prokázal závislost centrálního objemu na tělesné hmotnosti a clearance na clearance kreatininu a věku.

Pediatrická populace

Farmakokinetika u kojenců a dětí s infekcí v dávkách 10, 20 a 40 mg/kg ukázala, že hodnoty $C_{\max}$ se blíží hodnotám u dospělých po podání dávek 500, 1 000 resp. 2 000 mg. Srovnání prokázalo konzistentní farmakokinetiku mezi dávkami a poločasy obdobně jako u dospělých s výjimkou nejmenších dětí (< 6 měsíců, $t_{1/2}$ 1,6 h). Průměrné hodnoty clearance meropenemu byly 5,8 ml/min/kg (6–12 let), 6,2 ml/min/kg (2–5 let), 5,3 ml/min/kg (6–23 měsíců) a 4,3 ml/min/kg (2–5 měsíců). Asi 60 % dávky se v průběhu 12 hodin vyloučí do moči jako meropenem a dalších 12 % jako metabolit. Koncentrace meropenemu v CSF u dětí s meningitidou je asi 20 % aktuální koncentrace v plazmě, i když existuje významná interindividuální variabilita.

Farmakokinetika meropenemu u novorozenců, u kterých byla nutná protiinfekční léčba, vykazuje vyšší clearance u novorozenců s vyšším časovým nebo gestačním věkem a celkový průměrný poločas 2,9 hodiny. Simulace Monte-Carlo založená na populačním farmakokinetickém modelu ukázala, že při dávkování 20 mg/kg každých 8 hodin je dosaženo 60 % $T > MIC$ pro *P. aeruginosa* u 95 % předčasně narozených novorozenců a u 91 % novorozenců narozených v termínu.

Starší pacienti

Farmakokinetické studie u zdravých starších lidí (65–80 let) ukázaly snížení plazmatické clearance, která korelovala se snížením clearance kreatininu závislé na věku a menším snížením extrarenální clearance. U starších pacientů není nutná úprava dávkování kromě případů středně závažného a závažného poškození ledvin (viz bod 4.2).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Studie na zvířatech prokázaly, že meropenem je ledvinami dobře tolerován. Histologický průkaz poškození ledvinových tubulů byl pozorován u myši a psů pouze v dávkách 2 000 mg/kg a vyšších po jednorázovém podání a u opic při dávkování 500 mg/kg v 7denní studii.

Meropenem je všeobecně dobře tolerován centrálním nervovým systémem. Účinky byly pozorovány ve studiích na akutní toxicitu u hlodavců v dávkách vyšších než 1 000 mg/kg.

Intravenózní LD_{50} meropenemu u hlodavců je vyšší než 2 000 mg/kg.

Ve studiích s opakovanými dávkami po dobu až 6 měsíců byly pozorovány pouze mírné účinky včetně snížení hodnot červených krvinek u psů.

Nebyl zjištěn mutagenní potenciál v konvenční sadě testů ani reprodukční toxicita včetně teratogenního potenciálu ve studiích u potkanů v dávkách do 750 mg/kg a u opic v dávkách do 360 mg/kg.

Nebyla zjištěna zvýšená citlivost na meropenem u mladých zvířat ve srovnání s dospělými zvířaty. Intravenózní léková forma byla ve studiích na zvířatech dobře tolerována.

Jediný metabolit meropenemu měl ve studiích na zvířatech podobný profil toxicity.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Uhličitan sodný

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

20 ml injekční lahvička: 4 roky

50 a 100 ml lahev: 3 roky

Po rekonstituci:

Intravenózní injekce - bolusové podání

Roztok pro bolusovou injekci se připraví rozpuštěním léčivého přípravku ve vodě pro injekci na konečnou koncentraci 50 mg/ml. Chemická a fyzikální stabilita připraveného roztoku pro bolusovou injekci byla prokázána po dobu 3 hodin při teplotě do 25 °C nebo 12 hodin při skladování v lednici (2–8 °C).

Z mikrobiologického hlediska, pokud způsob otevření/rekonstituce/ředění nevyloučí riziko mikrobiologické kontaminace, musí být přípravek použit okamžitě.

Není-li použit okamžitě, odpovídá za dobu a podmínky uchovávání před podáním uživatel.

Intravenózní infuze

Infuzní roztok se připravuje rozpuštěním léčivého přípravku v infuzním roztoku 0,9% chloridu sodného nebo v infuzním roztoku 5% dextrózy na konečnou koncentraci 1 až 20 mg/ml.

Chemická a fyzikální stabilita připraveného infuzního roztoku s 0,9% roztokem chloridu sodného byla prokázána po dobu 6 hodin při teplotě do 25 °C nebo 24 hodin při skladování v lednici (2–8 °C).

Chemická a fyzikální stabilita připraveného infuzního roztoku s 5% roztokem dextrózy byla prokázána po dobu 1 hodiny při teplotě do 25 °C nebo 8 hodin při skladování v lednici (2–8 °C).

Z mikrobiologického hlediska, pokud způsob otevření/rekonstituce/ředění nevyloučí riziko mikrobiologické kontaminace, musí být přípravek použit okamžitě.

Není-li použit okamžitě, odpovídá za dobu a podmínky uchovávání před podáním uživatel.

Připravené roztoky chraňte před mrazem.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

Chraňte před mrazem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho rekonstituci/naředění jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Meropenem Kabi 500 mg

- 20ml injekční lahvičky a 100ml lahve z bezbarvého skla, uzavřené brombutylovou pryžovou zátkou a hliníkovým víčkem

Meropenem Kabi 1 g

- 20ml injekční lahvičky a 50ml a 100ml lahve z bezbarvého skla, uzavřené brombutylovou pryžovou zátkou a hliníkovým víčkem

Léčivý přípravek je dodáván v balení po 1 nebo 10 injekčních lahvičkách/lahvích.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Injekce

Meropenem určený pro bolusovou intravenózní injekci má být rekonstituován za použití sterilní vody na injekci.

Infuze

Meropenem určený pro intravenózní infuzi lze přímo rekonstituovat 0,9% roztokem chloridu sodného nebo 5% roztokem glukosy.

Injekční lahvička/lahev je určena k jednorázovému použití.

Při přípravě roztoku a v průběhu podání je třeba dodržovat standardní aseptické techniky.

Před použitím je třeba roztok protřepat.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Fresenius Kabi s.r.o, Na Strži 1702/65, Nusle, 140 00 Praha 4, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

Meropenem Kabi 500 mg: 15/614/10-C

Meropenem Kabi 1 g: 15/615/10-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 8. 9. 2010

Datum posledního prodloužení registrace: 5. 4. 2013

10. DATUM REVIZE TEXTU

29. 7. 2022