

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Meropenem Kabi, 500 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji

Meropenem Kabi, 1 g, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Meropenem Kabi, 500 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji

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

Meropenem Kabi, 1 g, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji

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

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każda fiolka lub butelka 500 mg zawiera 1,96 mmol (czyli 45,13 mg) sodu.

Każda fiolka lub butelka 1 g zawiera 3,92 mmol (czyli 90,25 mg) sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji

Proszek barwy białej lub jasnożółtej

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

- ciężkie zapalenie płuc, w tym szpitalne i tzw. respiratorowe zapalenie płuc;
- zakażenia płuc i oskrzeli w przebiegu mukowiscydozy;
- powikłane zakażenia dróg moczowych;
- powikłane zakażenia jamy brzusznej;
- zakażenia śródporodowe i poporodowe;
- powikłane zakażenia skóry i tkanek miękkich;
- ostre bakteryjne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych.

Meropenem Kabi jest wskazany w leczeniu pacjentów z bakteriemią, która występuje w związku z którymkolwiek z wyżej wymienionych zakażeń lub jest podejrzewana o taki związek.

Meropenem Kabi można stosować w leczeniu pacjentów z neutropenią i gorączką, jeżeli podejrzewa się, że gorączka spowodowana jest zakażeniem bakteryjnym.

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

W poniższych tabelach 1 i 2 przedstawiono ogólne zalecenia dotyczące dawkowania.

Ustalając dawkę meropenemu i czas leczenia, należy uwzględnić rodzaj leczonego zakażenia, w tym jego ciężkość i odpowiedź kliniczną.

W leczeniu niektórych rodzajów zakażeń, takich jak zakażenia wywołane przez mniej wrażliwe rodzaje bakterii (np. *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*) lub w przypadku bardzo ciężkich zakażeń, szczególnie wskazane może być stosowanie dawki do 2 g trzy razy na dobę u dorosłych pacjentów i młodzieży oraz dawki do 40 mg/kg mc. trzy razy na dobę u dzieci.

U pacjentów z niewydolnością nerek konieczne jest dodatkowe uwzględnienie tego w sposobie dawkowania (patrz niżej).

Tabela 1.

Dorośli pacjenci i młodzież

Zakażenie	Dawka podawana co 8 godzin
Ciężkie zapalenie płuc, w tym szpitalne i tzw. respiratorowe zapalenie płuc	500 mg lub 1 g
Zakażenia płuc i oskrzeli w przebiegu mukowiscydozy	2 g
Powikłane zakażenia dróg moczowych	500 mg lub 1 g
Powikłane zakażenia 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 pacjentów z neutropenią i gorączką	1 g

Meropenem podaje się zwykle w infuzji dożylniej trwającej około 15 do 30 minut (patrz punkty 6.2, 6.3 i 6.6).

Alternatywnie, dawki do 1 g można podawać we wstrzyknięciu dożylnym trwającym około 5 minut. Dane potwierdzające bezpieczeństwo stosowania u dorosłych pacjentów dawki 2 g we wstrzyknięciu dożylnym są ograniczone.

Zaburzenia czynności nerek

Dawkę stosowaną u dorosłych pacjentów i młodzieży należy dostosować, jeśli klirens kreatyniny jest mniejszy niż 51 ml/min (patrz niżej). Dane potwierdzające taką modyfikację dla jednostkowej dawki 2g są ograniczone.

Tabela 2.

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

Meropenem jest usuwany z organizmu metodą hemodializy i hemofiltracji. Odpowiednią dawkę należy podać po zakończeniu cyklu hemodializy.

Nie ustalono zaleceń dotyczących dawkowania u pacjentów poddawanych dializie otrzewnowej.

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby dostosowanie dawki nie jest konieczne (patrz punkt 4.4).

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku z prawidłową czynnością nerek lub z klirensiem kreatyniny większym niż 50 ml/min dostosowanie dawki nie jest konieczne.

Dzieci i młodzież

Dzieci w wieku poniżej 3 miesięcy

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności meropenemu u dzieci w wieku poniżej 3 miesięcy ani nie ustalono dla nich optymalnego schematu dawkowania. Jednak, ograniczone dane farmakokinetyczne świadczą o tym, że odpowiednim schematem dawkowania może być podawanie meropenemu w dawce 20 mg/kg mc. co 8 godzin (patrz punkt 5.2).

Dzieci w wieku od 3 miesięcy do 11 lat i o masie ciała do 50 kg

W tabeli 3. poniżej przedstawiono zalecane schematy dawkowania.

Tabela 3.

Zakażenie	Dawka podawana co 8 godzin
Ciężkie zapalenie płuc, w tym szpitalne i tzw. respiratorowe zapalenie płuc	10 lub 20 mg/kg mc.
Zakażenia płuc i oskrzeli w przebiegu mukowiscydozy	40 mg/kg mc.
Powikłane zakażenia dróg moczowych	10 lub 20 mg/kg mc.
Powikłane zakażenia jamy brzusznej	10 lub 20 mg/kg mc.
Powikłane zakażenia skóry i tkanek miękkich	10 lub 20 mg/kg mc.
Ostre bakteryjne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych	40 mg/kg mc.
Leczenie pacjentów z neutropenią i gorączką	20 mg/kg mc.

Dzieci o masie ciała powyżej 50 kg

Należy podawać dawkę zalecaną u dorosłych pacjentów.

Brak doświadczenia dotyczącego stosowania meropenemu u dzieci z zaburzeniami czynności nerek.

Sposób podawania

Meropenem podaje się zwykle w infuzji dożylniej trwającej około 15 do 30 minut (patrz punkty 6.2, 6.3 i 6.6). Alternatywnie, dawki meropenemu do 20 mg/kg mc. można podawać we wstrzyknięciu dożylnym trwającym około 5 minut. Dane potwierdzające bezpieczeństwo stosowania u dzieci dawki 40 mg/kg mc. we wstrzyknięciu dożylnym są ograniczone.

Instrukcja dotycząca rozpuszczania 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. reakcja anafilaktyczna, ciężka reakcja skórna) na którykolwiek inny przeciwbakteryjny lek beta-laktamowy (np. penicyliny lub cefalosporyny).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Wybierając meropenem do leczenia danego pacjenta należy wziąć pod uwagę zasadność zastosowania leku przeciwbakteryjnego z grupy karbapenemów w oparciu o takie czynniki, jak ciężkość zakażenia, występowanie oporności na inne odpowiednie leki przeciwbakteryjne i ryzyko związane z zakażeniem bakterią oporną na karbapenemy.

Oporność szczepów *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* i *Acinetobacter spp.*

Oporność na karbapenemy szczepów z rodziny *Enterobacteriaceae* lub gatunków *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter spp.* jest zróżnicowana na terenie Unii Europejskiej. Lekarze zlecający ten produkt leczniczy powinni wziąć pod uwagę lokalną częstość występowania oporności tych szczepów na karbapenemy.

Reakcje nadwrażliwości

Tak jak w przypadku wszystkich antybiotyków beta-laktamowych, zgłaszano ciężkie i sporadycznie zakończone zgonem reakcje nadwrażliwości (patrz punkty 4.3 i 4.8). Pacjenci, u których w przeszłości wystąpiły reakcje nadwrażliwości na karbapenemy, penicyliny lub inne antybiotyki beta-laktamowe, mogą być również nadwrażliwi na meropenem. Przed rozpoczęciem leczenia meropenemem, należy zebrać szczegółowy wywiad dotyczący występowania w przeszłości reakcji nadwrażliwości na antybiotyki beta-laktamowe.

Jeśli wystąpi ciężka reakcja alergiczna, należy przerwać stosowanie produktu leczniczego i wdrożyć odpowiednie postępowanie. U pacjentów przyjmujących meropenem zgłaszano występowanie ciężkich skórnych działań niepożądanych, takich jak zespół Stevensa-Johnsona (ang. Stevens-Johnson Syndrome, SJS), toksyczna nekroliza naskórka (ang. Toxic Epidermal Necrolysis, TEN), reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (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) (patrz punkt 4.8). Jeśli u pacjenta wystąpią objawy przedmiotowe i podmiotowe tych działań niepożądanych, należy natychmiast przerwać stosowanie meropenemu i rozważyć leczenie alternatywne.

Zapalenie jelita grubego związane ze stosowaniem antybiotyków

Podczas stosowania prawie wszystkich leków przeciwbakteryjnych, w tym meropenemu, zgłaszano występowanie zapalenia jelita grubego związanego ze stosowaniem antybiotyków i rzekomobłoniastego zapalenia jelita grubego o nasileniu od łagodnego do zagrażającego życiu. Dlatego ważne jest, aby wziąć pod uwagę takie rozpoznanie u pacjentów, u których biegunka wystąpi podczas lub po zakończeniu leczenia meropenemem (patrz punkt 4.8). Należy rozważyć przerwanie podawania produktu leczniczego i zastosowanie specyficznego leczenia zakażeń *Clostridium difficile*. Nie należy stosować produktów leczniczych hamujących perystaltykę jelit.

Drgawki

Podczas leczenia karbapenemami, w tym meropenemem, niezbyt często zgłaszano napady drgawek (patrz punkt 4.8).

Kontrolowanie czynności wątroby

Podczas leczenia meropenemem należy ściśle kontrolować czynność wątroby ze względu na ryzyko wystąpienia hepatotoksyczności (zaburzenia czynności wątroby z cholestazą i cytolizą), patrz punkt 4.8.

Stosowanie u pacjentów z chorobami wątroby: u pacjentów ze stwierdzonymi chorobami wątroby, należy kontrolować czynność wątroby podczas leczenia meropenemem; dostosowanie dawkowania nie jest konieczne (patrz punkt 4.2).

Serokonwersja bezpośredniego testu antyglobulinowego (test Coombsa)

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

Jednoczesne stosowanie z kwasem walproinowym, walproinianem sodu, walpromidem

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

Meropenem Kabi zawiera sól.

Meropenem Kabi, 500 mg: produkt leczniczy zawiera około 45,13 mg sodu na fiolkę/butelkę, co odpowiada 2,3% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

Meropenem Kabi, 1 g: produkt leczniczy zawiera około 90,25 mg sodu na fiolkę/butelkę, 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 badań dotyczących interakcji z innymi niż probenecyd produktami leczniczymi.

Probenecyd konkuruje z meropenemem o aktywne wydzielanie kanalikowe, dlatego hamuje wydalanie meropenemu przez nerki, co powoduje wydłużenie okresu półtrwania w fazie eliminacji oraz zwiększenie stężenia meropenemu w osoczu. Należy zachować ostrożność, jeśli probenecyd stosuje się jednocześnie z meropenemem.

Nie badano możliwego wpływu meropenemu na wiązanie z białkami lub na metabolizm innych produktów leczniczych. Jednak, meropenem wiąże się z białkami osocza w tak małym stopniu, że nie należy spodziewać się zachodzących w tym mechanizmie interakcji z innymi produktami leczniczymi.

Jednoczesne podawanie kwasu walproinowego i karbapenemów powodowało zmniejszenie się stężenia kwasu walproinowego we krwi o 60-100% w ciągu dwóch dni. Zmniejszanie się stężenia następuje szybko, jest duże i wydaje się niemożliwe do opanowania, dlatego należy unikać skojarzonego stosowania kwasu walproinowego, walproinianu sodu, walpromidu i karbapenemów (patrz punkt 4.4).

Doustne leki przeciwzakrzepowe

Jednoczesne stosowanie antybiotyków i warfaryny może nasilać jej działanie przeciwzakrzepowe. Istnieje wiele doniesień o nasilaniu się działania przeciwzakrzepowego doustnych leków przeciwzakrzepowych, w tym warfaryny, u pacjentów otrzymujących jednocześnie leki przeciwbakteryjne.

Ryzyko to może zależeć od rodzaju zakażenia, wieku i stanu ogólnego pacjenta, dlatego trudno ocenić wpływ stosowanego antybiotyku na zwiększenie się wartości międzynarodowego wskaźnika znormalizowanego (INR). Zaleca się częstą kontrolę INR podczas i krótko po zakończeniu jednoczesnego podawania antybiotyków z lekiem przeciwzakrzepowym.

Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania meropenemu u kobiet w okresie ciąży.

Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Ze względów bezpieczeństwa należy unikać stosowania meropenemu w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Notowano wydzielanie niewielkich ilości meropenemu z mlekiem ludzkim. Meropenemu nie należy stosować u kobiet karmiących piersią, chyba że spodziewane korzyści dla matki przewyższają ryzyko dla dziecka.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu meropenemu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednak podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn należy wziąć pod uwagę, że stosowanie meropenemu może powodować ból głowy, parestezje i drgawki.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

Tabelaryczne zestawienie ryzyka wystąpienia działań niepożądanych

Wszystkie działania niepożądane podano w poniższej tabeli 4. zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz częstością: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\,000$), nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy częstości, działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 4.

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działanie niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Niezbyt często	drożdżycy jamy ustnej i pochwy
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Często	trombocytemia
	Niezbyt często	agranulocytoza, niedokrwistość hemolityczna, małopłytkowość, neutropenia, leukopenia, eozynofilia
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często	anafilaksja (patrz punkty 4.3 i 4.4), obrzęk naczynioruchowy
Zaburzenia psychiczne	Rzadko	delirium
Zaburzenia układu nerwowego	Często	ból głowy
	Niezbyt często	parestezje
	Rzadko	drgawki (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	biegunka, ból brzucha, wymioty, nudności
	Niezbyt często	zapalenie jelita grubego związane ze stosowaniem antybiotyku (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Często	zwiększenie aktywności aminotransferaz, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi
	Niezbyt często	zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	wysypka, świąd
	Niezbyt często	toksyczna nekroliza naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy (patrz punkt 4.4), pokrzywka
	Nieznana	reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi

		(ang. DRESS Syndrome), 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	stan zapalny, ból
	Niezbyt często	zakrzepowe zapalenie żył, ból w miejscu podania

Dzieci i młodzież

Meropenem Kabi można stosować u dzieci powyżej 3-go miesiąca życia. Na podstawie ograniczonych dostępnych danych nie zaobserwowano zwiększonego ryzyka działań niepożądanych. Wszystkie otrzymane zgłoszenia działań niepożądanych były zgodne ze zgłoszeniami dla 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 za pośrednictwem 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

faks: +48 22 49 21 309

strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek może wystąpić przedawkowanie względne, jeśli dawki nie dostosowano w sposób opisany w punkcie 4.2. Ograniczone doświadczenie z okresu po wprowadzeniu meropenemu do obrotu wskazuje, że jeśli po przedawkowaniu wystąpią działania niepożądane, odpowiadają one profilowi działań niepożądanych opisanych w punkcie 4.8. Mają one na ogół łagodne nasilenie i ustępują po odstawieniu produktu leczniczego lub zmniejszeniu jego dawki. Należy rozważyć leczenie objawowe.

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

Meropenem i jego metabolit można usunąć z organizmu stosując hemodializę.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwbakteryjne do stosowania ogólnego; karbapenemy, kod ATC: J01DH02.

Mechanizm działania

Działanie bakteriobójcze meropenemu polega na hamowaniu syntezy ściany komórkowej bakterii Gram-dodatnich i Gram-ujemnych przez wiązanie się z białkami wiążącymi penicyliny (PBP, ang. Penicillin Binding Protein).

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne (PK/PD)

Wykazano, że podobnie jak w przypadku innych beta-laktamowych leków przeciwbakteryjnych, skuteczność działania meropenemu zależy od czasu, w jakim jego stężenie przekracza minimalne stężenie hamujące ($T > MIC$). W modelach nieklinicznych meropenem wykazywał działanie, gdy jego stężenia przekraczające MIC, określone dla drobnoustrojów wywołujących zakażenie, utrzymywały się w osoczu przez około 40% czasu między kolejnymi dawkami. Takich wartości nie ustalono w warunkach klinicznych.

Mechanizm oporności

Oporność bakterii na meropenem może wynikać ze: (1) zmniejszonej przepuszczalności błony zewnętrznej bakterii Gram-ujemnych (na skutek zmniejszonego wytwarzania puryn), (2) zmniejszonego powinowactwa do docelowych białek wiążących penicyliny, (3) zwiększonej ekspresji składników pompy usuwającej meropenem z wnętrza komórki i (4) wytwarzania beta-laktamaz, które mogą hydrolizować karbapenemy.

Na terenie Unii Europejskiej donoszono o występowaniu lokalnych skupisk zakażeń wywołanych bakteriami opornymi na karbapenemy.

Nie ma wynikającej z mechanizmu działania oporności krzyżowej między meropenemem i produktami leczniczymi z grupy chinolonów, aminoglikozydów, makrolidów i tetracyklin. Jednak bakterie mogą wykazywać oporność na więcej niż jedną grupę antybiotyków, jeśli na mechanizm jej powstania wpływają: brak przepuszczalności i (lub) pompy usuwające meropenem z wnętrza komórki bakteryjnej.

Wartości graniczne

Poniżej przedstawiono wartości graniczne MIC zgodnie z zaleceniami Europejskiej Komisji Testowania Wrażliwości Drobnoustrojów (EUCAST, ang. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing).

Tabela 5.

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

Drobnoustrój	Wrażliwe (S) (mg/l)	Oporne (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 i G	odsylacz 6	odsylacz 6
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹	≤ 2	> 2
<i>Viridans group streptococci</i> ²	≤ 2	> 2
<i>Enterococcus</i> spp.	--	--
<i>Staphylococcus</i> spp.	odsylacz 3	odsylacz 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>	$\leq 0,25$	$> 0,25$
Stężenia graniczne niezwiązane z żadnym gatunkiem ⁵	≤ 2	> 8

¹ Stężenia graniczne meropenemu dla *Streptococcus pneumoniae* i *Haemophilus influenzae* w zapaleniu opon mózgowo-rdzeniowych wynoszą 0,25 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 notowano. Identyfikację i testy lekowrażliwości takiego wyizolowanego szczepu należy powtórzyć i, w razie potwierdzenia wyniku, przesłać ten szczep do laboratorium referencyjnego. Dopóki brak dowodów na skuteczność kliniczną dla potwierdzonych szczepów, dla których wartość MIC jest powyżej aktualnej wartości granicznej, należy je zgłaszać jako oporne.
- ³ O wrażliwości gronkowców na karbapenemy wnioskuje się na podstawie wrażliwości na cefoksytynę.
- ⁴ Stężenie graniczne meropenemu dotyczy tylko zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych.
- ⁵ Stężenia graniczne niezwiązane z żadnym gatunkiem zostały określone na podstawie danych PK/PD i są niezależne od rozkładu wartości MIC dla poszczególnych gatunków. Stosuje się je wyłącznie w odniesieniu do gatunków, dla których nie określono konkretnych wartości granicznych. Wartości graniczne niezwiązane z żadnym gatunkiem oparto na następującym dawkowaniu: wartości graniczne EUCAST dotyczą meropenemu w dawce minimalnej 1000 mg trzy razy dziennie podawanego dożylnie w czasie 30 minut. W odniesieniu do ciężkich zakażeń oraz w ustalaniu wartości granicznych I/R brano pod uwagę dawkę 2 g podawaną 3 razy dziennie.
- ⁶ O wrażliwości paciorkowców beta-hemolizujących grup A, B, C, i G na antybiotyki beta-laktamowe wnioskuje się na podstawie ich wrażliwości na penicylinę.
- Nie zaleca się badania wrażliwości, gdyż leczenie meropenemem zakażeń wywołanych przez te gatunki bakterii jest niecelowe. Izolaty bakteryjne można zgłaszać jako oporne bez uprzedniego testowania wrażliwości.

Rozpowszechnienie oporności nabytej wybranego gatunku drobnoustroju może różnić się w zależności od lokalizacji geograficznej i czasu. Do oceny oporności konieczne są dane lokalne, zwłaszcza podczas leczenia ciężkich zakażeń. W razie konieczności, jeżeli częstość występowania oporności na danym obszarze jest tak duża, że przydatność produktu leczniczego (przynajmniej w niektórych rodzajach zakażeń) może budzić wątpliwości, należy zasięgnąć porady specjalisty.

Listę niżej wymienionych patogenów utworzono na podstawie doświadczenia klinicznego i wytycznych terapeutycznych.

Gatunki zwykle wrażliwe

Bakterie tlenowe Gram-dodatnie

Enterococcus faecalis^s

Staphylococcus aureus (wrażliwe na metycylinę)^t

Staphylococcus spp. (wrażliwe na metycylinę), w tym *Staphylococcus epidermidis*

Streptococcus agalactiae (grupa B)

Grupa *Streptococcus milleri* (*S. anginosus*, *S. constellatus* i *S. intermedius*)

Streptococcus pneumoniae

Streptococcus pyogenes (grupa A)

Bakterie 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

Bakterie beztlenowe Gram-dodatnie

Clostridium perfringens

Peptoniphilus asaccharolyticus

Peptostreptococcus spp. (w tym *P. micros*, *P. anaerobius*, *P. magnus*)

Bakterie beztlenowe Gram-ujemne

Bacteroides caccae

Grupa *Bacteroides fragilis*

Prevotella bivia

Prevotella disiens

Gatunki, wśród których może wystąpić problem oporności nabytej

Bakterie tlenowe Gram-dodatnie

Enterococcus faecium^{§†}

Bakterie tlenowe Gram-ujemne

Acinetobacter spp.

Burkholderia cepacia

Pseudomonas aeruginosa

Organizmy o oporności naturalnej

Bakterie tlenowe Gram-ujemne

Stenotrophomonas maltophilia

Legionella spp.

Inne drobnoustroje

Chlamydophila pneumoniae

Chlamydophila psittaci

Coxiella burnetii

Mycoplasma pneumoniae

§ Gatunki, które wykazują naturalną pośrednią wrażliwość.

£ Wszystkie gronkowce odporne na metycylinę są odporne na meropenem.

† Oporność $\geq 50\%$ w co najmniej jednym kraju UE.

Nosaczna i melioidoza: Stosowanie meropenemu u ludzi oparte jest na danych dotyczących wrażliwości drobnoustrojów *B.mallei* oraz *B.pseudomallei* uzyskanych z badań *in vitro* oraz na ograniczonych danych od pacjentów. Lekarz prowadzący powinien zapoznać się z krajowymi i (lub) międzynarodowymi dokumentami zawierającymi uzgodnienia dotyczące leczenia nosaczyny i melioidozy.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

U zdrowych osób średni okres półtrwania w osoczu wynosi około 1 godziny, średnia objętość dystrybucji około 0,25 l/kg (11-27 l) i średni klirens 287 ml/min dla dawki 250 mg, zmniejszający się do 205 ml/min dla dawki 2 g. Po podaniu dawek 500 mg, 1000 mg i 2000 mg w 30-minutowej infuzji średnie wartości C_{max} wynoszą odpowiednio około 23, 49 i 115 $\mu\text{g/ml}$, a odpowiadające im wartości AUC 39,3, 62,3 i 153 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. Po podaniu dawek 500 mg i 1000 mg w infuzji trwającej 5 minut wartości C_{max} wynoszą odpowiednio 52 i 112 $\mu\text{g/ml}$. Po podaniu dawek wielokrotnych co 8 godzin osobom z prawidłową czynnością nerek nie obserwowano kumulacji meropenemu.

Badanie u 12 pacjentów, którym po zabiegach chirurgicznych z powodu zakażenia jamy brzusznej podawano meropenem w dawce 1000 mg co 8 godzin, wykazało porównywalne wartości C_{max} i okresu półtrwania z wartościami u osób zdrowych, ale większą objętość dystrybucji (27 l).

Dystrybucja

Średnie wiązanie meropenemu z białkami osocza wynosi około 2% i jest niezależne od stężenia. Po szybkim podaniu (trwającym 5 minut lub krócej) farmakokinetyka przebiega dwuwykładniczo, ale jest to dużo mniej widoczne po 30-minutowej infuzji. Wykazano, że meropenem dobrze przenika do różnych płynów i tkanek, w tym płuc, wydzieliny oskrzelowej, żółci, płynu mózgowo-rdzeniowego, tkanek żeńskich narządów płciowych, skóry, powięzi, mięśni i wysięku do jamy otrzewnej.

Metabolizm

Meropenem jest metabolizowany w procesie hydrolizy pierścienia beta-laktamowego, z wytworzeniem nieczynnego mikrobiologicznie metabolitu. W warunkach *in vitro* meropenem wykazuje mniejszą niż imipenem wrażliwość na hydrolizę przez ludzką dehydropeptydazę-I (DHP-I), dlatego nie jest konieczne jednoczesne stosowanie inhibitora DHP-I.

Eliminacja

Meropenem jest wydalany głównie przez nerki w niezmienionej postaci. Około 70% (50-75%) podanej dawki wydalone jest w niezmienionej postaci w ciągu 12 godzin, a kolejne 28% w postaci mikrobiologicznie nieczynnego metabolitu. Wydalanie z kałem stanowi tylko około 2% podanej dawki. Zmierzony klirens nerkowy i wpływ probenecydu wskazuje, że meropenem podlega zarówno przesączaniu kłębuszkowemu, jak i wydzielaniu w kanalikach nerkowych.

Niewydolność nerek

Zaburzenia czynności nerek powodują zwiększenie wartości AUC w osoczu i wydłużenie okresu półtrwania meropenemu. Wartość AUC zwiększała się 2,4-krotnie u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (CrCl 33-74 ml/min), 5-krotnie u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami (CrCl 4-23 ml/min) i 10-krotnie u pacjentów poddawanych hemodializie (CrCl <2 ml/min) w porównaniu z osobami z prawidłową czynnością nerek (CrCl >80 ml/min). Wartość AUC dla nieczynnego mikrobiologicznie metabolitu z otwartym pierścieniem była także znacząco zwiększona u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Zaleca się dostosowanie dawki u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.2).

Meropenem jest usuwany metodą hemodializy, a klirens podczas hemodializy jest około 4-krotnie większy niż u pacjentów z bezmoczem.

Niewydolność wątroby

Badanie przeprowadzone u pacjentów z poalkoholową marskością wątroby wykazało brak wpływu choroby wątroby na farmakokinetykę meropenemu po podaniu dawek wielokrotnych.

Dorośli pacjenci

Badania przeprowadzone u pacjentów nie wykazały znaczących różnic we właściwościach farmakokinetycznych w porównaniu z osobami zdrowymi z równoważną czynnością nerek. W modelu populacyjnym opracowanym na podstawie danych od 79 pacjentów z zakażeniem jamy brzusznej lub zapaleniem płuc, wykazano zależność objętości centralnego kompartmentu od masy ciała, a klirensu od klirensu kreatyniny i wieku.

Dzieci

Badania właściwości farmakokinetycznych u niemowląt i dzieci z zakażeniem wykazały, że wartości C_{max} po podaniu meropenemu w dawkach 10, 20 i 40 mg/kg mc. były zbliżone do wartości u dorosłych pacjentów po podaniu dawek, odpowiednio 500, 1000 i 2000 mg. Porównanie wykazało zgodność danych farmakokinetycznych w zakresie dawek i okresów półtrwania, z danymi obserwowanymi u dorosłych pacjentów, z wyjątkiem najmłodszych dzieci (w wieku <6 miesięcy, u których $t_{1/2}$ wynosi 1,6 godziny). Średni klirens meropenemu wynosił 5,8 ml/min/kg mc. (6-12 lat), 6,2 ml/min/kg mc. (2-5 lat), 5,3 ml/min/kg mc. (6-23 miesięcy) i 4,3 ml/min/kg mc. (2-5 miesięcy). Około 60% dawki jest wydalone z moczem w ciągu 12 godzin w postaci meropenemu, a następne 12% w postaci metabolitu. Stężenie meropenemu w płynie mózgowo-rdzeniowym u dzieci z zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych stanowi około 20% stężenia w osoczu, jednak występuje znaczna zmienność osobnicza.

Badania właściwości farmakokinetycznych meropenemu u noworodków poddawanych leczeniu przeciwwskaznemu wykazały, że większy klirens występuje u noworodków w starszym wieku chronologicznym lub ciążowym, a ogólny średni okres półtrwania wynosi u nich 2,9 godziny. Symulacja Monte Carlo przeprowadzona w oparciu o populacyjny model farmakokinetyczny wykazała, że podawanie dawki 20 mg/kg mc. co 8 godzin zapewniało utrzymywanie się stężenia meropenemu powyżej wartości MIC określonych dla *P. aeruginosa* przez ponad 60% czasu ($T > MIC$) między kolejnymi dawkami u 95% wcześniaków i u 91% noworodków urodzonych o czasie.

Pacjenci w podeszłym wieku

Badania właściwości farmakokinetycznych u zdrowych osób w podeszłym wieku (65-80 lat) wykazały zmniejszenie klirensu osocznego, co korelowało ze związanym z wiekiem zmniejszeniem klirensu kreatyniny i mniejszą redukcję klirensu pozanerkowego. Zmiana dawki u pacjentów w podeszłym wieku nie jest konieczna, oprócz przypadków umiarkowanych lub ciężkich zaburzeń czynności nerek (patrz punkt 4.2).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania na zwierzętach wskazują, że meropenem jest dobrze tolerowany przez nerki. Histologicznie dowiedzione uszkodzenie kanalików nerkowych obserwowano u myszy i psów jedynie po jednorazowym podaniu dawek ≥ 2000 mg/kg mc. oraz w badaniu u małp otrzymujących dawkę 500 mg/kg mc. przez 7 dni.

Meropenem jest na ogół dobrze tolerowany przez ośrodkowy układ nerwowy (OUN). Działanie na OUN obserwowano w badaniach toksyczności ostrej u gryzoni po podaniu dawek przekraczających 1000 mg/kg mc.

Wartość LD_{50} meropenemu u gryzoni po podaniu dożylnym jest większa niż 2000 mg/kg mc.

W trwających do 6 miesięcy badaniach z dawkami wielokrotnymi meropenemu obserwowano tylko niewielkie zmiany, w tym zmniejszenie parametrów dotyczących czerwonych krwinek u psów.

W konwencjonalnych badaniach na szczurach po podaniu dawek do 750 mg/kg mc. i na małpach po podaniu dawek do 360 mg/kg mc. nie dowiedziono ani działania mutagennego, ani toksycznego wpływu na reprodukcję, w tym działania teratogennego.

Nie stwierdzono zwiększonej wrażliwości na meropenem u młodych zwierząt w porównaniu z osobnikami dorosłymi. Meropenem dożylnie był dobrze tolerowany przez zwierzęta.

W badaniach na zwierzętach, meropenem i jego jedyne metabolit miały podobny profil toksyczności.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu węglan

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

Fiolki o pojemności 20 ml: 4 lata

Butelki o pojemności 50 ml oraz 100 ml: 3 lata

Po rozpuszczeniu

Wstrzyknięcie dożylnie

Roztwór do wstrzykiwań dożylnych należy przygotować przez rozpuszczenie produktu leczniczego w wodzie do wstrzykiwań, tak aby otrzymać stężenie 50 mg/ml. Wykazano chemiczną i fizyczną stabilność roztworu do wstrzykiwań podczas przechowywania przez 3 godziny w temperaturze 25°C lub podczas przechowywania w lodówce (2-8°C) przez 12 godzin.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt leczniczy należy użyć natychmiast, chyba, że otwieranie i (lub) rozpuszczanie i (lub) rozcieńczanie miało miejsce w warunkach aseptycznych. Jeżeli produkt leczniczy nie zostanie użyty natychmiast, odpowiedzialność za czas i warunki przechowywania przed użyciem ponosi użytkownik.

Infuzja dożylna

Roztwór do infuzji dożylnej należy przygotować przez rozpuszczenie produktu leczniczego w 0,9% roztworze chlorku sodu do infuzji lub 5% roztworze glukozy do infuzji, tak aby otrzymać stężenie od 1 do 20 mg/ml.

Wykazano chemiczną i fizyczną stabilność roztworu do infuzji przygotowanego z użyciem 0,9% roztworu chlorku sodu podczas przechowywania przez 6 godzin w temperaturze 25°C lub podczas przechowywania w lodówce (2-8°C) przez 24 godzin.

Wykazano chemiczną i fizyczną stabilność roztworu do infuzji przygotowanego z użyciem 5% roztworu glukozy podczas przechowywania przez 1 godzinę w temperaturze 25°C lub podczas przechowywania w lodówce (2-8°C) przez 8 godzin.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt leczniczy należy użyć natychmiast, chyba, że otwieranie i (lub) rozpuszczanie i (lub) rozcieńczanie miało miejsce w warunkach aseptycznych. Jeżeli produkt leczniczy nie zostanie użyty natychmiast, odpowiedzialność za czas i warunki przechowywania przed użyciem ponosi użytkownik.

Przygotowanych roztworów nie należy zamrażać.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C. Nie zamrażać.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozpuszczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Meropenem Kabi, 500 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji

Fiolki o pojemności 20 ml i butelki o pojemności 100 ml, wykonane z bezbarwnego szkła, z korkiem z gumy bromobutyłowej i aluminiowym wieczkiem.

Meropenem Kabi, 1 g, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji

Fiolki o pojemności 20 ml i butelki o pojemności 50 ml lub 100 ml, wykonane z bezbarwnego szkła, z korkiem z gumy bromobutyłowej i aluminiowym wieczkiem.

Produkt leczniczy dostępny jest w pudełkach tekturowych zawierających 1 fiolkę (butelkę) lub 10 fiolek (butelek).

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 podania meropenemu w szybkim wstrzyknięciu dożylnym, należy rozpuścić proszek w jałowej wodzie do wstrzykiwań.

Infuzja

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

Każda fiolka i butelka przeznaczona jest wyłącznie do jednorazowego użycia.

W trakcie przygotowywania i podawania roztworu należy przestrzegać standardowych zasad 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

Fresenius Kabi Polska Sp. z o.o.
Al. Jerozolimskie 134
02-305 Warszawa

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Meropenem Kabi, 500 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji
Pozwolenie nr 18097

Meropenem Kabi, 1 g, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji
Pozwolenie nr 18098

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 14.04.2011 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 05.03.2015 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

29.07.2022 r.

ZATWIERDZONE
zgodnie z decyzją nr:
PT/H/0272/001-002/IB/036
z dn. 29.07.2022 r.

Małgorzata Czekierda-Kurczab
Dyrektor Rejestracji, Bezpieczeństwa
Farmakoterapii i Jakości