

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Meropenem Sandoz GmbH, 500 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/ do infuzji
Meropenem Sandoz GmbH, 1 g, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/ do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Meropenem Sandoz GmbH, 500 mg

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

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda fiolka zawiera 45 mg sodu.

Meropenem Sandoz GmbH, 1 g

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

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda fiolka zawiera 90 mg sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/ do infuzji.

Proszek krystaliczny barwy białej do jasnożółtej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Meropenem Sandoz GmbH jest wskazany w leczeniu następujących zakażeń u dorosłych i u 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;
- zakażenia płuc i oskrzeli w przebiegu mukowiscydozy;
- powikłane zakażenia dróg moczowych;
- powikłane zakażenia w obrębie jamy brzusznej;
- zakażenia okołoporodowe;
- powikłane zakażenia skóry i tkanek miękkich;
- ostre bakteryjne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych.
- leczenie pacjentów z bakterią związaną z którymkolwiek z wyżej wymienionych zakażeń lub której związek z nimi jest podejrzewany.

Produkt leczniczy Meropenem Sandoz GmbH 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

Poniższe tabele przedstawiają ogólne zalecenia dotyczące dawkowania.

Stosowana dawka meropenemu i czas leczenia powinny uwzględniać 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 bardzo ciężkie zakażenia, szczególnie wskazane może być stosowanie dawki do 2 g trzy razy na dobę u dorosłych i młodzieży oraz dawki do 40 mg/kg mc. trzy razy na dobę u dzieci.

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

Dorośli i młodzież

Zakażenie	Dawka podawana co 8 godzin
Ciężkie zapalenie płuc, w tym szpitalne i 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 w obrębie jamy brzusznej	500 mg lub 1 g
Zakażenia okołoporodowe	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 w szybkim wstrzyknięciu dożylnym (bolusie), trwającym około 5 minut. Dostępne są ograniczone dane potwierdzające bezpieczeństwo podawania dorosłym dawki 2 g w bolusie dożylnym.

Zaburzenia czynności nerek

Dawkę dla dorosłych i młodzieży należy zmodyfikować, jeśli klirens kreatyniny jest mniejszy niż 51 ml/min (patrz niżej). Istnieją ograniczone dane potwierdzające taką modyfikację dla jednostkowej dawki 2 g.

Klirens kreatyniny (ml/min)	Dawka (na podstawie jednostkowych dawek 500 mg, 1 g lub 2 g, patrz tabela 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 krążenia metodą hemodializy i hemofiltracji. Odpowiednią dawkę należy podać po zakończeniu cyklu hemodializy.

Nie ustalono zaleceń dawkowania u pacjentów poddawanych dializie otrzewnowej.

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby modyfikacja dawki nie jest konieczna (patrz punkt 4.4).

Dawkowanie u osób w podeszłym wieku

U osób w podeszłym wieku z prawidłową czynnością nerek lub z klirensem kreatyniny większym niż 50 ml/min modyfikacja dawki nie jest konieczna.

Dzieci i młodzież

Dzieci w wieku poniżej 3 miesięcy

Nie ustalono 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, o masie ciała do 50 kg

W tabeli niżej przedstawiono zalecane schematy dawkowania.

Zakażenie	Dawka podawana co 8 godzin
Ciężkie zapalenie płuc, w tym szpitalne i 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 w obrębie 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 większej niż 50 kg

Należy podawać dawkę zalecaną dla pacjentów dorosłych.

Brak doświadczenia dotyczącego stosowania produktu leczniczego u dzieci z zaburzeniami czynności nerek.

Sposób podawania

Meropenem podaje się zazwyczaj w infuzji dożylniej trwającej około 15 do 30 minut (patrz punkty 6.2, 6.3 i 6.6). Alternatywnie, dawki do 20 mg/kg mc. można podawać w szybkim wstrzyknięciu dożylnym (bolusie) trwającym około 5 minut. Dostępne są ograniczone dane potwierdzające bezpieczeństwo podawania dzieciom dawki 40 mg/kg mc. w bolusie.

Instrukcja przygotowania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na 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

Wybór meropenemu do leczenia konkretnego pacjenta powinien uwzględniać ocenę przydatności podawania leku przeciwbakteryjnego z grupy karbapenemów na podstawie takich czynników, jak ciężkość zakażenia, występowanie oporności na inne odpowiednie leki przeciwbakteryjne i ryzyko związane z zakażeniem bakterią oporną na karbapenemy.

Oporność bakterii *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* i *Acinetobacter spp.*
Oporność bakterii *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* i *Acinetobacter spp.* na karbapenemy jest zróżnicowana w krajach Unii Europejskiej. Należy wziąć pod uwagę lokalne dane dotyczące rozpowszechnienia oporności tych bakterii na karbapenemy.

Reakcje nadwrażliwości

Tak jak w przypadku wszystkich antybiotyków beta-laktamowych, notowano ciężkie i sporadycznie śmiertelne 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 przeprowadzić 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.

Zapalenie okrężnicy związane ze stosowaniem antybiotyków

Podczas stosowania prawie wszystkich leków przeciwbakteryjnych, w tym meropenemu, notowano występowanie zapalenia okrężnicy związanego ze stosowaniem antybiotyków i rzekomobłoniastego zapalenia okrężnicy o nasileniu od lekkiego 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 leku i zastosowanie specyficznego leczenia zakażeń *Clostridium difficile*. Nie należy stosować leków hamujących perystaltykę jelit.

Napady drgawek

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

Kontrolowanie czynności wątroby

Podczas leczenia meropenemem należy ściśle kontrolować czynność wątroby ze względu na ryzyko 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. Modyfikacja dawkowania nie jest konieczna (patrz punkt 4.2).

Potwierdzenie serokonwersji w bezpośrednim teście antyglobulinowym (odczyn 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 Sandoz GmbH zawiera sól

Meropenem Sandoz GmbH, 500 mg

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

Meropenem Sandoz GmbH, 1 g

Ten produkt leczniczy zawiera około 90 mg sodu na dawkę 1 g, 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 badano 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 interakcji z innymi lekami, zachodzących w tym mechanizmie.

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 nie wydaje się możliwe 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 podawaniu antybiotyków z lekiem przeciwzakrzepowym.

Dzieci i młodzież

Badania interakcji przeprowadzono tylko u dorosłych.

4.6 Ciąża i laktacja

Ciąża

Nie ma danych dotyczących stosowania meropenemu u kobiet w ciąży lub dane te są ograniczone. W badaniach na zwierzętach nie wykazano bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Ze względów bezpieczeństwa należy unikać stosowania meropenemu podczas ciąży.

Karmienie piersią

Notowano przenikanie niewielkich ilości meropenemu do mleka kobiet. 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 wpływu meropenemu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednak podczas wykonywania tych czynności należy brać pod uwagę zgłoszenia bólu głowy, parestezji i drgawek związane ze stosowaniem meropenemu.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W przeglądzie danych dotyczących 5026 zastosowań meropenemu u 4872 pacjentów, najczęściej notowanymi działaniami niepożądanymi związanymi z lekiem 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 działań niepożądanych

Wszystkie działania niepożądane podano w poniższej tabeli 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 ($< 1/10\,000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania, objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 1

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działanie
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Niezbyt często	drożdżycy jamy ustnej i pochwy
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Często	trombocytemia
	Niezbyt często	eozynofilia, małopłytkowość, 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, ból brzucha
	Niezbyt często	zapalenie okrężnicy 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	pokrzywka, toksyczne martwice oddzielanie się naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy
	Częstość nieznana	zespół osutki polekowej z eozynofilią i objawami układowymi (ang. DRESS Syndrome)
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

Zatwierdzono stosowanie produktu leczniczego u dzieci w wieku powyżej 3 miesięcy. Na podstawie ograniczonych dostępnych danych nie dowiedziono zwiększonego ryzyka działań niepożądanych u dzieci. We wszystkich otrzymanych zgłoszeniach działania były zgodne z działaniami odnotowanymi u 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 181 C, 02 - 222 Warszawa tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.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 zmodyfikowano w sposób opisany w punkcie 4.2. Ograniczone doświadczenie z okresu po wprowadzeniu produktu do obrotu wskazuje, że jeśli po przedawkowaniu wystąpią działania niepożądane, odpowiadają one profilowi działań niepożądanych opisanych w punkcie 4.8; mają na ogół niewielkie nasilenie i ustępują po odstawieniu leku lub zmniejszeniu jego dawki. Należy rozważyć leczenie objawowe.

U pacjentów z prawidłową czynnością nerek lek jest szybko wydalany przez nerki. Meropenem i jego metabolit można usunąć z organizmu metodą hemodializy.

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 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 stężenie leku 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 lek 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 lekami z grupy chinolonów, aminoglikozydów, makrolidów i tetracyklin. Jednak bakterie mogą wykazywać oporność na więcej niż jedną grupę antybiotyków, jeśli w mechanizmie jej powstania bierze udział brak przepuszczalności i (lub) pompy usuwające lek z wnętrza komórki bakteryjnej.

Stężenia graniczne

Niżej przedstawiono wartości graniczne MIC zgodnie z zaleceniami Europejskiej Komitet ds. Oznaczania Lekowrażliwości Drobnoustrojów (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST).

Kliniczne wartości graniczne MIC meropenemu wg EUCAST (wersja 8.1 obowiązująca od 15.05.2018)

Drobnoustrój	Wrażliwe (S) (mg/l)	Oporne (R) (mg/l)
<i>Enterobacteriales</i>	≤2	>8
<i>Pseudomonas</i> spp.	≤2	>8
<i>Acinetobacter</i> spp.	≤2	>8
<i>Streptococcus</i> grupy A, B, C, G	komentarz ⁶	komentarz ⁶
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹	≤2	>2
Paciorkowce grupy <i>viridans</i>	≤2	>2
<i>Staphylococcus</i> spp.	komentarz ³	komentarz ³
<i>Haemophilus influenzae</i> ¹	≤2	>2
<i>Moraxella catarrhalis</i> ²	≤2	>2
<i>Neisseria meningitidis</i> ^{2,4}	≤0,25	>0,25
Bakterie beztlenowe Gram-dodatnie oprócz <i>Clostridium difficile</i>	≤2	>8
Bakterie beztlenowe Gram-ujemne	≤2	>8
<i>Listeria monocytogenes</i>	≤0,25	>0,25
Stężenia graniczne niezwiązane z żadnym gatunkiem ⁵	≤2	>8

- ¹ Stężenia graniczne meropenemu wobec *Streptococcus pneumoniae* i *Haemophilus influenzae* w zapaleniu opon mózgowo-rdzeniowych wynoszą 0,25 mg/l (wrażliwe) i 1 mg/l (oporne).
- ² Wyizolowane szczepy niewrażliwe występują rzadko lub ich do tej pory nie zgłoszono. Identyfikację i badania lekowrażliwości takiego wyizolowanego szczepu należy potwierdzić i wysłać szczep do laboratorium referencyjnego.
- ³ O wrażliwości gronkowców na karbapenemy wnioskuje się na podstawie wrażliwości na cefoksytynę.
- ⁴ Stężenia graniczne dotyczą tylko zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych.
- ⁵ Stężenia graniczne niezwiązane z gatunkiem bakterii ustalano głównie na podstawie danych PK/PD i są one niezależne od rozkładu wartości MIC dla poszczególnych gatunków. Mają one zastosowanie tylko w odniesieniu do gatunków, dla których nie ma konkretnych wartości granicznych. Wartości graniczne niezwiązane z żadnym gatunkiem oparto na następującym dawkowaniu: wartości graniczne EUCAST odnoszą się do meropenemu podawanego dożylnie przez 30 minut w minimalnej dawce 1000 mg 3 razy na dobę. W leczeniu ciężkich zakażeń oraz w ustalaniu wartości granicznych I/R brano pod uwagę dawkę 2 g 3 razy na dobę.
- ⁶ O wrażliwości paciorkowców grup A, B, C i G na karbapenemy wnioskuje się na podstawie wrażliwości na penicylinę benzylową.
- Badanie wrażliwości nie jest zalecane, gdyż ten rodzaj drobnoustroju nie jest odpowiednim celem dla tego produktu leczniczego. Wyizolowane szczepy można zgłaszać jako oporne bez uprzedniego badania.

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 leku (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

Tlenowe bakterie Gram-dodatnie

Enterococcus faecalis[§]

Staphylococcus aureus (wrażliwe na metycylinę)[£]

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)

Tlenowe bakterie 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 bakterie Gram-dodatnie

Clostridium perfringens

Peptoniphilus asaccharolyticus

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

Beztlenowe bakterie Gram-ujemne

Bacteroides caccae

Grupa *Bacteroides fragilis*

Prevotella bivia

Prevotella disiens

Gatunki, wśród których może występować problem oporności nabytej

Tlenowe bakterie Gram-dodatnie

Enterococcus faecium^{§†}

Tlenowe bakterie Gram-ujemne

Acinetobacter spp.

Burkholderia cepacia

Pseudomonas aeruginosa

Organizmy o oporności naturalnej

Tlenowe bakterie Gram-ujemne

Stenotrophomonas maltophilia

Legionella spp.

Inne drobnoustroje

Chlamydophila pneumoniae

Chlamydophila psittaci

Coxiella burnetii

Mycoplasma pneumoniae

§ Gatunki, które wykazują naturalną pośrednią wrażliwość

£ Wszystkie gronkowce oporne na metycylinę są oporne na meropenem

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

Nosaczna i melioidoza

Stosowanie meropenemu u ludzi jest oparte na danych dotyczących wrażliwości bakterii *Burkholderia mallei* oraz *Burkholderia pseudomallei* w warunkach *in vitro* oraz na ograniczonej liczbie danych uzyskanych u ludzi. 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 52 i 112 $\mu\text{g/ml}$. Wielokrotne podawanie meropenemu osobom z prawidłową czynnością nerek w odstępach 8 godzin nie powoduje kumulacji leku.

Badanie u 12 pacjentów, którym po zabiegach chirurgicznych z powodu zakażenia w obrębie 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 imipemen wrażliwość na hydrolizę przez ludzką dehydropeptydazę-I (DHP-I), dlatego nie jest konieczne jednoczesne stosowanie inhibitora DHP-I.

Wydalanie

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 modyfikację 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 osób chorych nie wykazały znaczących różnic w farmakokinetyce w porównaniu z osobami zdrowymi z równoważną czynnością nerek. W modelu populacyjnym opracowanym na podstawie danych od 79 pacjentów z zakażeniem w obrębie jamy brzusznej lub zapaleniem płuc, wykazano zależność objętości centralnego kompartmentu od masy ciała, a klirensu od klirensu kreatyniny i wieku.

Dzieci

Badania farmakokinetyki 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 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, 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 w moczu w ciągu 12 godzin w postaci niezmienionej, 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 istnieje znacząca zmienność osobnicza.

Farmakokinetyka meropenemu u noworodków wymagających leczenia przeciwwzakaźnego wykazywała większy klirens u noworodków w starszym wieku chronologicznym lub ciążowym, z ogólnym średnim okresem półtrwania wynoszącym 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.

Osoby w podeszłym wieku

Badania farmakokinetyki u zdrowych osób w podeszłym wieku (65-80 lat) wykazały zmniejszenie klirensu osoczkowego, co korelowało ze związanym z wiekiem zmniejszeniem klirensu kreatyniny i mniejszą redukcję klirensu pozanerkowego. Zmiana dawki u pacjentów w podeszłym wieku nie jest konieczna poza przypadkami 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. 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 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 młodych zwierząt w porównaniu z osobnikami dorosłymi. Produkt leczniczy w postaci dożylniej był dobrze tolerowany przez zwierzęta.

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu węglan bezwodny

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi poza wymienionymi w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

3 lata

Roztwory po przygotowaniu:

Wstrzyknięcie dożylne (bolus)

Roztwór do podania w szybkim wstrzyknięciu dożylnym przygotowuje się rozpuszczając proszek w wodzie do wstrzykiwań do uzyskania końcowego stężenia 50 mg/ml. Wykazano, że przygotowany roztwór do podania w szybkim wstrzyknięciu dożylnym zachowuje stabilność chemiczną i fizyczną przez 3 godziny w temperaturze do 25°C.

Z punktu widzenia czystości mikrobiologicznej produkt leczniczy należy użyć natychmiast, chyba że sposób otwarcia fiolki, sporządzania roztworu i rozcieńczania wyklucza ryzyko zanieczyszczenia mikrobiologicznego.

Jeśli produkt leczniczy nie zostanie użyty natychmiast, za inny czas i warunki przechowywania odpowiedzialność ponosi użytkownik.

Infuzja dożylna

Roztwór do podania w infuzji dożylniej przygotowuje się przez rozpuszczenie proszku w 0,9% roztworze chlorku sodu do infuzji lub 5% roztworze glukozy do infuzji, do uzyskania końcowego stężenia od 1 do 20 mg/ml.

Wykazano, że roztwór do infuzji przygotowany z zastosowaniem 0,9% roztworu chlorku sodu zachowuje stabilność chemiczną i fizyczną przez 3 godziny w temperaturze do 25°C lub przez 12 godzin przechowywany w lodówce (w temperaturze 2°C do 8°C).

Z punktu widzenia czystości mikrobiologicznej produkt leczniczy należy użyć natychmiast, chyba że sposób otwarcia fiolki, sporządzania roztworu i rozcieńczania wyklucza ryzyko zanieczyszczenia mikrobiologicznego.

Jeśli produkt leczniczy nie zostanie użyty natychmiast, za inny czas i warunki przechowywania odpowiedzialność ponosi użytkownik.

Roztwór przygotowany z zastosowaniem 5% roztworu glukozy należy użyć natychmiast.

Nie zamrażać przygotowanych roztworów.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

Warunki przechowywania po przygotowaniu roztworu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Meropenem Sandoz GmbH, 500 mg

Produkt leczniczy pakowany jest w 20 ml fiołki z borokrzemianowego, bezbarwnego szkła (typu I) z korkiem z gumy chlorobutyłowej (typu I) z niebieskim aluminiowym uszczelnieniem i plastikową nakładką typu flip szerokości 20 mm, w tekturowym pudełku.

Meropenem Sandoz GmbH, 1 g

Produkt leczniczy pakowany jest w 30 ml fiołki z borokrzemianowego, bezbarwnego szkła (typu I) z korkiem z gumy chlorobutyłowej (typu I) z czerwonym aluminiowym uszczelnieniem i plastikową nakładką typu flip szerokości 20 mm, w tekturowym pudełku.

Produkt leczniczy dostępny jest 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 podania meropenemu w szybkim wstrzyknięciu dożylnym należy rozpuścić proszek w jałowej wodzie do wstrzykiwań do uzyskania końcowego stężenia 50 mg/ml.

Infuzja

W celu podania meropenemu w infuzji dożylniej proszek można rozpuścić bezpośrednio w 0,9% roztworze chlorku sodu lub w 5% roztworze glukozy do infuzji, do uzyskania końcowego stężenia od 1 do 20 mg/ml.

Każda fiołka przeznaczona jest wyłącznie do jednorazowego użycia.

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

Fiołkę należy wstrząsać mocno aż do całkowitego rozpuszczenia proszku. Należy stosować wyłącznie przejrzyste roztwory niezawierające stałych cząstek.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl, Austria

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Meropenem Sandoz GmbH, 500 mg	Pozwolenie nr 24774
Meropenem Sandoz GmbH, 1 g	Pozwolenie nr 24775

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 01.06.2018 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

11.10.2018