

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Meropenem AptaPharma 500 mg prášek pro injekční/infuzní roztok

Meropenem AptaPharma 1000 mg prášek pro injekční/infuzní roztok

Meropenem AptaPharma 2000 mg prášek pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Meropenem AptaPharma 500 mg

Jedna injekční lahvička obsahuje trihydrát meropenemu odpovídající 500 mg meropenemu.

Meropenem AptaPharma 1000 mg

Jedna injekční lahvička obsahuje trihydrát meropenemu odpovídající 1000 mg meropenemu.

Meropenem AptaPharma 2000 mg

Jedna injekční lahvička obsahuje trihydrát meropenemu odpovídající 2000 mg meropenemu.

Pomocné látky se známým účinkem:

Meropenem AptaPharma 500 mg

Jedna injekční lahvička obsahuje 104 mg uhličitanu sodného, což odpovídá 45 mg (1,96 mmol) sodíku.

Meropenem AptaPharma 1000 mg

Jedna injekční lahvička obsahuje 208 mg uhličitanu sodného, což odpovídá 90 mg (3,92 mmol) sodíku.

Meropenem AptaPharma 2000 mg

Jedna injekční lahvička obsahuje 416 mg uhličitanu sodného, což odpovídá 180 mg (7,85 mmol) sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro injekční / infuzní roztok.

Bílý až světle žlutý krystalický prášek.

Roztok má pH v rozmezí 7,3–8,3.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1. Terapeutické indikace

Meropenem AptaPharma je u dospělých, dospívajících a dětí ve věku od 3 měsíců indikován k léčbě následujících infekcí (viz body 4.4 a 5.1):

- Těžká pneumonie, včetně nozokomiální a ventilátorové pneumonie.
- Bronchopulmonální infekce u cystické fibrózy.
- Komplikované infekce močových cest.
- Komplikované nitrobřišní infekce.

- Intrapartální a postpartální infekce
- Komplikované infekce kůže a měkkých tkání.
- Akutní bakteriální meningitida.

Meropenem AptaPharma lze použít ke komplexní léčbě pacientů s neutropenií s horečkou při podezření na bakteriální infekci.

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

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

4.2. Dávkování a způsob podání

Dávkování

Tabulky 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. *Enterobacterales*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter spp*) nebo velmi závažných infekcí, může být zvláště vhodná dávka až 2000 mg třikrát denně u dospělých a dospívajících a dávka až 40 mg/kg třikrát denně u dětí.

Při stanovování dávek k léčbě pacientů s poruchou funkce ledvin je nutná pečlivá rozvaha (viz níže).

Dospělí a dospívající

| Infekce | Dávka podaná každých 8 hodin |
|---|-------------------------------------|
| Závažná pneumonie včetně nozokomiální a ventilátorové pneumonie | 500 mg nebo 1000 mg |
| Bronchopulmonální infekce u cystické fibrózy | 2 000 g |
| Komplikované infekce močových cest | 500 mg nebo 1000 mg |
| Komplikované nitrobrišní infekce | 500 mg nebo 1000 mg |
| Gynekologické infekce a intrapartální a postpartální infekce | 500 mg nebo 1000 mg |
| Komplikované infekce kůže a měkkých tkání | 500 mg nebo 1000 mg |
| Akutní bakteriální meningitida | 2000 mg |
| Komplexní léčba febrilních neutropenických pacientů | 1000 mg |

Meropenem AptaPharma 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 1000 mg lze alternativně podat jako intravenózní bolusovou injekci po dobu asi 5 minut. Existují pouze omezené bezpečnostní informace podporující podání dávky 2000 mg 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 podání jednotkové dávky 2000 mg existují pouze omezené údaje.

| Clearance kreatininu [ml/min] | Dávka (na základě jednotkové dávky 500 mg nebo 1000 mg nebo 2000 mg, 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 léčené peritoneální dialýzou.

Porucha funkce jater

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

Dávkování u starších pacientů

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 by vhodným dávkovacím režimem mohlo být 20 mg/kg každých 8 hodin (viz bod 5.2).

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

Doporučené dávkovací režimy jsou uvedeny v tabulce níže:

| Infekce | Dávka podaná každých 8 hodin |
|---|------------------------------|
| Závažná pneumonie včetně nozokomiální a ventilátorové pneumonie | 10 nebo 20 mg/kg |
| Bronchopulmonální infekce u cystické fibrózy | 40 mg/kg |
| Komplikované infekce močových cest | 10 nebo 20 mg/kg |
| Komplikované nitrobršňní 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

Má být podána stejná dávka jako u dospělých.

Nejsou žádné zkušenosti s podáváním meropenemu u dětí s poruchou funkce ledvin.

Způsob podání

Meropenem AptaPharma 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 přibližně 5 minut. Existují pouze omezené bezpečnostní údaje podporující podání dávky 40 mg/kg u dětí jako bolusové intravenózní injekce.

Přípravek je po rekonstituci čirý, bezbarvý až žlutý roztok.

Pokyny k rekonstituci léčivého přípravku před podáním viz bod 6.6.

4.3. Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku uvedenou v bodě 6.1.

Hypersenzitivita na jiné karbapenemy.

Závažná hypersenzitivita (např. anafylaktická reakce, závažné kožní reakce) na jiná betalaktamová 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 bakterií *Enterobacterales*, *Pseudomonas aeruginosa* a *Acinetobacter spp.*

Rezistence kmenů *Enterobacterales*, *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 betalaktamových 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 betalaktamová antibiotika, mohou být hypersenzitivní také na meropenem. Před zahájením léčby meropenemem je nutné pečlivě pátrat po předchozích hypersenzitivních reakcích na betalaktamová antibiotika.

Pokud se objeví těžká alergická reakce, je nutné přerušit podávání přípravku a zahájit odpovídající léčbu.

U pacientů používajících meropenem byly hlášeny závažné kožní nežádoucí účinky (SCAR), jako jsou Stevensův-Johnsonův syndrom (SJS), toxická epidermální nekrolýza (TEN), lékové reakce doprovázené eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS), erythema multiforme (EM) a akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP) (viz bod 4.8). Pokud se objeví známky a příznaky nasvědčující takovýmto účinkům, podávání meropenemu je třeba ihned ukončit a zvážit jinou možnost léčby. U jiných beta-laktamových antibiotik byly hlášeny hypersenzitivní reakce, které progredovaly do Kounisova syndromu (akutní alergický koronární arteriospasmus, který může vyústit v infarkt myokardu, viz bod 4.8).

Kolitida související s antibiotiky

S antibiotiky související kolitida a pseudomembranózní kolitida byly hlášeny téměř u všech antibakteriálních léčiv, včetně meropenemu, a mohou být mírné až život ohrožující. Na tyto diagnózy

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 bakterií *Clostridium difficile*. Nemají být podávána léčiva, která inhibují střevní peristaltiku.

Křeče

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

Léky způsobené poškození jater (DILI)

Vzhledem k riziku DILI (viz bod 4.8) je nutné v průběhu podávání meropenemu sledovat jaterní funkce. Pokud dojde k závažnému DILI, má se zvážit přerušení léčby podle klinického nálezu. Znovuzahájení léčby meropenemem je možné pouze v případě, že je posouzeno jako nezbytné.

Použití u pacientů s onemocněním jater: v průběhu léčby meropenemem u pacientů s již existující poruchou 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 / natrium-valproátem / valpromidem

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

Meropenem AptaPharma obsahuje sodík.

Meropenem AptaPharma 500 mg: Tento léčivý přípravek obsahuje 45 mg sodíku (1,96 mmol) v injekční lahvičce, což odpovídá 2,3 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

Meropenem AptaPharma 1000 mg: Tento léčivý přípravek obsahuje 90 mg sodíku (3,92 mmol) v injekční lahvičce, což odpovídá 4,5 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

Meropenem AptaPharma 2000 mg: Tento léčivý přípravek obsahuje 180 mg sodíku v injekční lahvičce, což odpovídá 9 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

Maximální denní dávka tohoto přípravku odpovídá 27 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO.

Meropenem Aptapharma 2000 mg je považován za přípravek s vysokým obsahem sodíku. To je třeba vzít v úvahu zejména u pacientů na dietě s nízkým obsahem soli.

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 léčivými 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 / natrium-valproátu / 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 léčivými. 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 mateřského mléka se vylučuje malé množství meropenemu. Meropenem se nemá podávat kojícím ženám, ledaže potenciální prospěch pro ženu převáží nad potenciálním 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 byly hlášeny bolest hlavy, parestezie a křeče.

4.8. Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Z hodnocení u 4872 pacientů s celkem 5026 léčebnými kúrami meropenemem byly nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky souvisejícími s meropenemem průjem (2,3 %), vyrážka (1,4 %), nauzea/zvracení (1,4 %) a zánět v místě aplikace přípravku (1,1 %). Nejčastěji hlášeným laboratorně zjištěným nežádoucím účinkem souvisejícím s léčbou 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 ($\geq 1/1000$ až $<1/100$), vzácné ($\geq 1/10000$ až $<1/1000$), velmi vzácné ($<1/10000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

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

Tabulka 1

| Třída orgánových systémů | Frekvence | Účinek |
|-------------------------------------|------------------|--|
| Infekce a infestace | Méně časté | orální a vaginální kandidóza |
| Poruchy krve a lymfatického systému | Časté | trombocytémie |
| | Méně časté | eozinofilie, trombocytopenie, leukopenie, neutropenie, agranulocytóza, hemolytická anémie |
| Poruchy imunitního systému | Méně časté | angioedém, anafylaxe (viz body 4.3 a 4.4). |
| Poruchy metabolismu a výživy | Méně časté | hypokalemie |
| Psychiatrické poruchy | Vzácné | delirium |
| Poruchy nervového systému | Časté | bolest hlavy |
| | Méně časté | parestezie |
| | Vzácné | křeče (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 aminotransferáz, alkalické fosfatázy a laktátdehydrogenázy v krvi |
| | Méně časté | zvýšená koncentrace bilirubinu v krvi; léky způsobené poškození jater ¹ |
| Poruchy kůže a podkožní tkáně | 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 (AGEP) (viz bod 4.4) |
| Poruchy ledvin a močových cest | Méně časté | zvýšená koncentrace kreatininu, zvýšená koncentrace močoviny v krvi |
| | Časté | zánět, bolest |

| | | |
|---|-------------|--|
| Celkové poruchy a reakce v místě aplikace | Méně časté: | tromboflebitida, bolest v místě aplikace |
|---|-------------|--|

¹ DILI zahrnuje hepatitidu a selhání jater

Popis vybraných nežádoucích účinků

Kounisův syndrom

U jiných beta-laktamových antibiotik byl hlášen akutní koronární syndrom spojený s alergickou reakcí (Kounisův syndrom) (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

Meropenem AptaPharma je schválen pro použití u dětí ve věku od 3 měsíců. Neexistují důkazy o zvýšeném riziku jakéhokoliv nežádoucího účinku u dětí na základě omezených dostupných údajů. Všechna obdržena hlášení byla 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 prostřednictvím webového formuláře sukl.gov.cz/nezadouciucinky

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 49/48
100 00 Praha 10
e-mail: farmakovigilance@sukl.gov.cz

4.9. Předávkování

Relativní předávkování je možné u pacientů s poruchou funkce ledvin, pokud není dávka upravena tak, jak je popsáno v bodě 4.2. Omezené zkušenosti z poregistračního období 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 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 vykazuje svou baktericidní aktivitu inhibicí syntézy bakteriální stěny vazbou na proteiny vázající penicilin (PBP) snadno penetruje do grampozitivních negativních i gramnegativních bakterií a inhibuje syntézu bakteriální stěny vazbou na proteiny vázající penicilin (PBP).

Farmakokinetické / farmakodynamické (PK/PD) vztahy

Podobně jako u jiných betalaktamových antibiotik bylo prokázáno, že čas, kdy 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 % dávkovacího 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 porinů); (2) snížené afinity k cílovým PBP; (3) zvýšené exprese komponent efluxních pump a (4) tvorby betalaktamáz, 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 testování citlivosti

European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) stanovil pro testování citlivosti tato kritéria interpretace minimální inhibiční koncentrace (MIC) meropenemu:

https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

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.

Běžně citlivé druhy

Grampozitivní aerobní mikroorganismy

Enterococcus faecalis *

Staphylococcus aureus (citlivé na meticilin) **

Staphylococcus spp. (citlivé na meticilin) včetně *Staphylococcus epidermidis*

Streptococcus agalactiae (skupina B)

Skupina *Streptococcus milleri* (*S. anginosus*, *S. constellatus* a *S. intermedius*)

Streptococcus pneumoniae

Streptococcus pyogenes (skupina A)

Gramnegativní aerobní mikroorganismy

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
Peptostreptococcus spp. (včetně *P. micros*, *P. anaerobius*, *P. magnus*)

Gramnegativní anaerobní mikroorganismy

Bacteroides caccae
Skupina Bacteroides fragilis *Prevotella bivia*
Prevotella disiens

Druhy, u kterých může být problémem získaná rezistence

Grampozitivní aerobní mikroorganismy

Enterococcus faecium * (+)

Gramnegativní aerobní mikroorganismy

Acinetobacter spp. (+)
Burkholderia cepacia
Pseudomonas aeruginosa

Přirozeně rezistentní mikroorganismy

Gramnegativní aerobní mikroorganismy

Stenotrophomonas maltophilia
Legionella spp.

Jiné mikroorganismy

Chlamydophila pneumoniae
Chlamydophila psittaci
Coxiella burnetii
Mycoplasma pneumoniae

* Druhy, které vykazují přirozenou střední citlivost.

** Všechny meticilin-rezistentní stafylokoky jsou rezistentní na meropenem.

(+) Rozsah rezistence $\geq 50\%$ v jedné nebo více zemích EU.

Vozhřivka a melioidóza: Použití meropenemu u lidí je založeno na údajích o citlivosti *in vitro* u bakterií *Burkholderia mallei* a *Burkholderia pseudomallei* a na omezených údajích u lidí. Ošetřující lékař má vzít v úvahu národní a/nebo mezinárodní doporučení ohledně léčby vozhřivky 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, 1000 a 2000 mg jako infuze po dobu 30 minut jsou průměrné hodnoty C_{max} asi 23, 49 a 115 $\mu\text{g/ml}$, odpovídající hodnoty AUC jsou 39,3; 62,3 a 153 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. Při infuzi po dobu 5 minut jsou hodnoty C_{max} 52 a 112 $\mu\text{g/ml}$ po podání dávek 500 mg, resp. 1000 mg. Při podávání opakovaných dávek po 8 hodinách nedochází u jedinců s normální funkcí ledvin ke kumulaci meropenemu.

Studie se 12 pacienty, kterým byl po chirurgickém výkonu podáván meropenem 1000 mg každých 8 hodin pro nitrobršňní infekce, ukázala, že hodnoty C_{max} a poločasu jsou srovnatelné s hodnotami u normálních jedinců, distribuční objem se však zvětšil na 27 l.

Distribuce

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 hydrolyzou betalaktamového kruhu za vzniku mikrobiologicky neaktivních metabolitů. V podmínkách *in vitro* je meropenem méně citlivý k hydrolyze lidskými dehydropeptidázami-I (DHP-I) ve srovnání s imipenemem a není nutné současně přidávat inhibitor DHP-I.

Eliminace

Meropenem je přednostně vylučován ledvinami v nezměněné formě, asi 70 % dávky (50-75 %) se vyloučí v nezměněné podobě v průběhu 12 hodin. Další 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 a tubulární sekrecí.

Porucha funkce ledvin

Porucha funkce ledvin vede ke zvýšení plazmatické AUC a prodloužení poločasu meropenemu. U pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin se AUC zvyšuje 2,4x (CrCl 33-74 ml/min), 5x u těžké poruchy (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 poruchou funkce ledvin. U pacientů se středně těžkou a těžkou poruchou funkce 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.

Porucha funkce jater

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 funkcí ledvin. Populační model vytvořený na podkladě údajů od 79 pacientů s nitrobráší infekcí nebo pneumonií prokázal závislost centrálního objemu na tělesné hmotnosti a clearance na clearance kreatininu a věku.

Pediatrická populace

Farmakokinetika u malých dětí 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, 1000 resp. 2000 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 jsou 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 těžké a těžké poruchy funkce 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 ledvinných tubulů byl pozorován u myši a psů pouze v dávkách 2000 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 1000 mg/kg.

Intravenózní LD₅₀ meropenemu u hlodavců je vyšší než 2000 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

Meropenem AptaPharma 500 mg: 4 roky

Meropenem AptaPharma 1000 mg: 4 roky

Meropenem AptaPharma 2000 mg: 3 roky

Po rekonstituci:

Intravenózní bolusová injekce

Roztok pro bolusovou injekci se připravuje naředěním přípravku sterilní vodou pro injekci na konečnou koncentraci 50 mg/ml.

Chemická a fyzikální stabilita po naředění roztoku pro bolusovou injekci byla prokázána na 3 hodiny při teplotě do 25 °C nebo na 12 hodin při uchovávání v chladničce (2 °C - 8 °C). Z mikrobiologického hlediska, pokud způsob otevření / rekonstituce / ředění nevyklučuje riziko mikrobiologické kontaminace, musí být přípravek použit okamžitě.

Pokud se nepoužije okamžitě, za uchovávání a podmínky pro uchovávání odpovídá uživatel.

Infuze

Roztok pro infuzi se připravuje naředěním přípravku buď roztokem chloridu sodného pro infuzi 9 mg/ml (0,9%) nebo roztokem glukózy pro infuzi 50 mg/ml (5%) na konečnou koncentraci 1 až 20 mg/ml.

Meropenem AptaPharma 500 mg:

Chemická a fyzikální stabilita roztoku pro infuzi naředěného roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) byla prokázána na 6 hodin při teplotě do 25 °C nebo 24 hodin při uchovávání v chladničce (2 °C - 8 °C).

Meropenem AptaPharma 1000 mg:

Chemická a fyzikální stabilita roztoku pro infuzi naředěného roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) byla prokázána na 6 hodin při teplotě do 25 °C nebo 24 hodin při uchovávání v chladničce (2 °C - 8 °C).

Meropenem AptaPharma 2000 mg:

Chemická a fyzikální stabilita roztoku pro infuzi naředěného roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) byla prokázána na 3 hodiny při teplotě do 25 °C nebo 24 hodin při uchovávání v chladničce (2 °C - 8 °C).

Roztok rekonstituovaný roztokem glukózy 50 mg/ml (5%) má být použit okamžitě.

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

Pokud se nepoužije okamžitě, za uchovávání a podmínky pro uchovávání odpovídá uživatel.

6.4. Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

Rekonstituovaný roztok chraňte před mrazem.

Podmínky uchovávání po rekonstituci/ředění léčivého přípravku viz bod 6.3.

6.5. Druh obalu a obsah balení

Meropenem AptaPharma 500 mg:

Bílý až světle žlutý krystalický prášek ve 20ml injekční lahvičce z čirého bezbarvého skla třídy 3 se zátkou (šedá brombutylová pryž o průměru 20 mm) a fialovým odtrhovacím víčkem (vyrobeným z plastu a hliníku).

Meropenem AptaPharma 1000 mg:

Bílý až světle žlutý krystalický prášek ve 20ml injekční lahvičce z čirého, bezbarvého skla třídy III se zátkou (šedá brombutylová pryž o průměru 20 mm) a šedým odtrhovacím víčkem (vyrobeným z plastu a hliníku).

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

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Meropenem AptaPharma 2000 mg:

Bílý až světle žlutý krystalický prášek v 50ml injekční lahvičce z čirého bezbarvého skla třídy I s brombutylovou pryžovou zátkou a zeleným odtrhovacím víčkem (vyrobeným z polypropylenu a hliníku).

Léčivý přípravek je dodáván v balení po 6 injekčních lahvičkách.

6.6. Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Injekce

Meropenem, který se má použít k intravenózní bolusové injekci, má být rekonstituován sterilní vodou pro injekci.

Infuze

Pro intravenózní infuzi mohou být injekční lahvičky s meropenem přímo naředěny roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) pro infuzi nebo roztokem glukózy 50 mg/ml (5%) pro infuzi na konečnou koncentraci 1 až 20 mg/ml.

Každá lahvička je určena pouze k jednorázovému použití.

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

Po rekonstituci je roztok čirý bezbarvý až světle žlutý.

Před použitím je třeba roztok protřepat.

Před podáním přípravku je třeba roztok vizuálně zkontrolovat na přítomnost částic a změnu barvy. se
Může se použít pouze čirý bezbarvý až slabě nažloutlý roztok bez viditelných částic.

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Apta Medica Internacional d.o.o.,
Likozarjeva ul. 6,
1000 Ljubljana,
Slovinsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Meropenem AptaPharma 500 mg: 15/239/18-C
Meropenem AptaPharma 1000 mg: 15/240/18-C
Meropenem AptaPharma 2000 mg: 15/144/21-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Meropenem AptaPharma 500 mg, Meropenem AptaPharma 1000 mg:

Datum první registrace: 13. 3. 2019

Datum posledního prodloužení registrace: 22. 6. 2022

Meropenem AptaPharma 2000 mg:

Datum první registrace: 2. 8. 2022

10. DATUM REVIZE TEXTU

6. 8. 2025