

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Meropenem AGmed 1 g prášek pro injekční/infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

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

Pomocné látky se známým účinkem:

Jedna injekční lahvička obsahuje 208 mg uhličitanu sodného odpovídající přibližně 4,0 mekv sodíku (přibližně 90 mg).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro injekční/infuzní roztok.

Bílý až světle žlutý krystalický prášek bez viditelných shluků.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Meropenem AGmed je indikován k léčbě následujících infekcí u dospělých, dospívajících a dětí ve věku od 3 měsíců

(viz body 4.4 a 5.1):

- závažná 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 AGmed lze použít k léčbě pacientů s febrilní neutropenií 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 vhodná dávka až 2 g třikrát denně u dospělých a dospívajících a dávka až 40 mg/kg třikrát denně u dětí.

Další pozornost je třeba věnovat při stanovování dávek k léčbě pacientů s poruchou funkce ledvin (viz níže).

Dospělí a dospívající

Infekce	Dávka podaná každých 8 hodin
Závažná pneumonie včetně nozokomiální a ventilátorové pneumonie	500 mg nebo 1 g
Bronchopulmonální infekce u cystické fibrózy	2 g
Komplikované infekce močových cest	500 mg nebo 1 g
Komplikované nitrobrišní infekce	500 mg nebo 1 g
Intrapartální a postpartální infekce	500 mg nebo 1 g
Komplikované infekce kůže a měkkých tkání	500 mg nebo 1 g
Akutní bakteriální meningitida	2 g
Komplexní léčba pacientů s febrilní neutropenií	1 g

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

Dávky meropenemu lze alternativně podat jako intravenózní bolusovou injekci během asi 5 minut. Pro podporu podávání dávky 2 g u dospělých ve formě bolusové intravenózní injekce jsou k dispozici pouze omezené bezpečnostní údaje.

Porucha funkce ledvin

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

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

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

Nejsou k dispozici žádná doporučená dávkování pro pacienty na peritoneální dialýze.

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 hodnotami clearance kreatininu nad 50 ml/min není nutná žádná úprava dávkování.

Pediatrická populace

Děti do tří měsíců

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

Děti od 3 měsíců do 11 let věku a do 50 kg 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 nitrobřišní infekce	10 nebo 20 mg/kg
Komplikované infekce kůže a měkkých tkání	10 nebo 20 mg/kg
Akutní bakteriální meningitida	40 mg/kg
Léčba pacientů s febrilní neutropenií	20 mg/kg

Děti a dospívající s tělesnou hmotností nad 50 kg

Stejná dávka jako u dospělých.

Nejsou žádné zkušenosti u dětí a dospívajících s poruchou funkce ledvin.

Způsob podání

Meropenem AGmed se obvykle podává intravenózní infuzí po dobu asi 15 až 30 minut (viz body 6.2, 6.3 a 6.6). Alternativně mohou být dávky meropenemu do 20 mg/kg podány intravenózní bolusovou injekcí po dobu přibližně 5 minut. K podpoře podání dávky 40 mg/kg u dětí bolusovou intravenózní injekcí jsou k dispozici jen omezené údaje o bezpečnosti.

Pokyny k rekonstituci léčivého přípravku před podáním viz bod 6.6.

4.3. Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Hypersenzitivita na kterékoli jiné karbapenemové antibiotikum.

Závažná hypersenzitivita (např. anafylaktická reakce, závažná kožní reakce) na jakýkoli jiný typ beta-laktamového 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 *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* a *Acinetobacter* spp.

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

Hypersenzitivní reakce

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

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

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

U pacientů dostávajících meropenem byly hlášeny závažné kožní reakce (SCAR), jako jsou Stevensův-Johnsonův syndrom (SJS), toxická epidermální nekrolýza (TEN), lékové reakce s eozinofilii a systémovými příznaky (DRESS), erythema multiforme (EM) a akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP) (viz bod 4.8). Pokud se objeví známky a příznaky naznačující některou z těchto reakcí, podávání meropenemu je třeba ihned ukončit a zvážit alternativní léčbu.

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).

Rhabdomyolýza

Při použití meropenemu byla hlášena rhabdomyolýza. Pokud jsou pozorovány známky nebo příznaky rhabdomyolýzy, je třeba léčbu meropenemem přerušit a zahájit vhodnou léčbu (viz bod 4.8).

Kolitida navozená antibiotiky

Antibiotiky navozená kolitida a pseudomembranózní kolitida byly hlášeny téměř u všech antibakteriálních látek, včetně meropenemu, a mohou mít různou závažnost od mírné až po život ohrožující. Proto je důležité zvážit tuto diagnózu u pacientů, u kterých se během podávání meropenemu nebo po něm vyskytne průjem (viz bod 4.8). Je třeba zvážit přerušení léčby meropenemem a zahájení specifické léčby infekce bakterií *Clostridioides difficile*. Léčivé přípravky, které inhibují střevní peristaltiku nesmí být podány.

Křeče

Během 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 třeba 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: U pacientů s již existující poruchou funkce jater je třeba během léčby meropenemem monitorovat jaterní funkce. Úprava dávky není nutná (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 kyseliny valproové/natrium-valproátu/valpromidu

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

Meropenem AGmed obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje přibližně 90 mg sodíku v dávce 1,0 g, což odpovídá 4,5 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

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.

Probenecid

Kromě probenecidu nebyly provedeny žádné specifické studie interakcí jiných léčivých přípravků. Probenecid kompetuje s meropenemem v procesu aktivní tubulární sekrece, a inhibuje tak renální exkreci meropenemu, což má za následek prodloužení eliminačního poločasu a zvýšení plazmatické koncentrace meropenemu. Při souběžném podávání probenecidu s meropenemem je nutná opatrnost.

Kyselina valproová

Při souběžném podávání s karbapenemou bylo zaznamenáno snížení hladin kyseliny valproové v krvi, což vedlo k poklesu hladin kyseliny valproové o 60–100 % v průběhu přibližně dvou dnů. Vzhledem k rychlému nástupu a rozsahu tohoto poklesu se současné podávání kyseliny valproové/ natrium-valproátu / valpromidu s karbapenemou nepovažuje za zvládnutelné, a proto je třeba se mu vyhnout (viz bod 4.4).

Perorální antikoagulancia

Souběžné podávání antibiotik s warfarinem může zvýšit jeho antikoagulační účinky. Bylo zaznamenáno mnoho hlášení o zvýšení antikoagulačních účinků perorálně podávaných antikoagulancií včetně warfarinu u pacientů, kteří byli současně léčeni antibakteriálními látkami. Riziko se může lišit v závislosti na základní infekci, věku a celkovém stavu pacienta, takže podíl antibiotika na zvýšení

hodnoty INR (mezinárodního normalizovaného poměru) je obtížné posoudit. Doporučuje se časté monitorování INR během současného podávání antibiotik s perorálními antikoagulancii a krátce po něm.

Pediatrická populace

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o použití meropenemu u těhotných žen nejsou k dispozici nebo jsou omezené.

Studie na zvířatech nenaznačují přímé ani nepřímé škodlivé účinky s ohledem na reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

Z preventivních důvodů je vhodnější vyhnout se používání meropenemu během těhotenství.

Kojení

Bylo hlášeno vylučování malých množství meropenemu do lidského mléka. Meropenem nemá být používán u kojících žen, pokud potenciální přínos pro matku neodůvodňuje potenciální riziko pro dítě.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nebyly provedeny žádné studie hodnotící účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Při řízení motorových vozidel nebo obsluze strojů je však třeba vzít v úvahu, že u meropenemu byly hlášeny bolest hlavy, parestezie a křeče.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Z hodnocení u 4 872 pacientů s 5 026 expozicemi léčbě meropenemem byly nejčastěji hlášeny nežádoucí účinky související s meropenemem: průjem (2,3 %), vyrážka (1,4 %), nauzea/zvracení (1,4 %) a zánět v místě aplikace přípravku (1,1 %). Nejčastěji hlášenými laboratorními nežádoucími účinky souvisejícími s meropenemem byly trombocytóza (1,6 %) a zvýšení hladin jaterních enzymů (1,5-4,3 %).

Tabulkový přehled rizika nežádoucích účinků

V následující tabulce jsou všechny nežádoucí účinky uvedeny podle tříd orgánových systémů a frekvence: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); velmi vzácné ($< 1/10\ 000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

V rámci každé skupiny frekvence jsou nežádoucí účinky uvedeny v pořadí podle klesající závažnosti.

Tabulka 1

Třída orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinek
<u>Infekce a infestace</u>	Méně časté	Orální a vaginální kandidóza
Poruchy krve a lymfatického systému	Časté	Trombocytémie
	Méně časté	Eozinofilie, trombocytopenie, leukopenie, neutropenie, agranulocytóza, hemolytická anemie
Poruchy imunitního systému	Méně časté	Angioedém, anafylaxe (viz body 4.3 a 4.4)
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 spojená s podáváním antibiotika (viz bod 4.4)
Poruchy jater a žlučových cest	Časté	Zvýšené hladiny aminotransferáz, alkalické fosfatázy v krvi a laktátdehydrogenázy v krvi
	Méně časté	Zvýšená koncentrace bilirubinu v krvi, léky způsobené poškození jater*
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Časté	Vyrážka, pruritus
	Méně časté	Kopřivka, toxická epidermální nekrolýza, Stevensův-Johnsonův syndrom, erythema multiforme (viz bod 4.4)
	Není známo	Lékové reakce s eozinofilií a systémovými příznaky, akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP) (viz bod 4.4)
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Není známo	Rhabdomyolýza
Poruchy ledvin a močových cest	Méně časté	Zvýšená koncentrace kreatininu v krvi, zvýšená koncentrace močoviny v krvi
Poruchy metabolismu a výživy	Méně časté	Hypokalemie
Celkové poruchy a stavy v místě aplikace	Časté	Zánět, bolest
	Méně časté	Tromboflebitida, bolest v místě aplikace

*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 je schválen pro použití u dětí od 3 měsíců. Na základě omezených dostupných údajů neexistuje žádný důkaz o zvýšeném riziku jakýchkoli nežádoucích účinků u dětí. Všechna obdržená hlášení odpovídala příhodám pozorovaným u dospělé populace.

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

U pacientů s poruchou funkce ledvin může dojít k relativnímu předávkování, pokud není dávka upravena podle bodu 4.2. Omezené zkušenosti z poregistračního období ukazují, že pokud se po předávkování objeví nežádoucí účinky, odpovídají profilu nežádoucích účinků popsanému v bodě 4.8, jsou obecně mírné závažnosti a odezní při vysazení nebo snížení dávky. Je třeba zvážit symptomatickou léčbu.

U jedinců s normální funkcí ledvin dojde k rychlé eliminaci ledvinami.

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 buněčné stěny u gram pozitivních a gram negativních bakterií prostřednictvím vazbou na proteiny vázající penicilin (PBP).

Farmakokinetické/farmakodynamické (PK/PD) účinky

Podobně jako u jiných beta-laktamových antibakteriálních látek se ukázalo, že s účinností nejlépe koreluje doba, kdy koncentrace meropenemu překročí MIC ($T > MIC$). V preklinických modelech meropenem vykazoval aktivitu, když plazmatické koncentrace přesahovaly MIC infikujících organismů přibližně 40 % dávkovacího intervalu. Tato cílová hodnota nebyla potvrzena v klinických podmínkách.

Mechanismus rezistence

Rezistence bakterií vůči meropenemu může být důsledkem: (1) snížené permeability vnější membrány gram negativních bakterií (v důsledku snížené produkce porinů); (2) snížené afinity k cílovým PBP; (3) zvýšené exprese složek efluxní pumpy a (4) produkce beta-laktamáz, které mohou hydrolyzovat karbapenemy.

V Evropské unii byla hlášena lokální ohniska infekcí způsobených bakteriemi rezistentními na karbapenemy.

Mezi meropenemem a chinolony, aminoglykosidy, makrolidy a tetracykliny neexistuje zkřížená rezistence. Bakterie však mohou vykazovat rezistenci k více než jedné třídě antibakteriálních látek, pokud se na tom podílí mechanismus nepropustnosti a/nebo efluxní pumpy (pumpy).

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 se může u vybraných druhů geograficky a časově lišit a místní informace o rezistenci jsou žádoucí, zejména při léčbě závažných infekcí. V případě potřeby je třeba požádat o radu odborníka, pokud je místní prevalence rezistence taková, že je použití přípravku, přinejmenším u některých typů infekcí, sporná.

Následující tabulka uvedených patogenů je odvozena z klinických zkušeností a terapeutických pokynů

Grampozitivní aerobní mikroorganismy

Enterococcus faecalis[§]

Staphylococcus aureus (citlivé na meticilin)[‡]

Staphylococcus spp. (citlivé na meticilin) včetně bakterie *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 cloacae

Escherichia coli

Haemophilus influenzae

Klebsiella aerogenes

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 anaerobní mikroorganismy

Stenotrophomonas maltophilia

Legionella spp.

Jiné mikroorganismy

Chlamydophila pneumoniae

Chlamydophila psittaci

Coxiella burnetii

Mycoplasma pneumoniae

[§] Druhy, které vykazují intermediární 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 *Burkholderia mallei* a *Burkholderia pseudomallei* a na omezených údajích u lidí. Ošetřující lékař se má řídit národními a/nebo mezinárodními doporučeními týkajícími se léčby vozhřivky a melioidózy.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

U zdravých osob je průměrný plazmatický poločas 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, která klesá na 205 ml/min při dávce 2 g. Po podání dávek 500, 1 000 a 2 000 mg ve formě infuze trvající 30 minut jsou

průměrné hodnoty C_{max} přibližně 23, 49 a 115 $\mu\text{g/ml}$, odpovídající hodnoty AUC byly 39,3;62,3 a 153 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. Po infuzi trvající 5 minut jsou hodnoty C_{max} po dávkách 500 a 1 000 mg 52 a 112 $\mu\text{g/ml}$. Při podávání více dávek po 8 hodinách osobám s normální funkcí ledvin nedochází ke kumulaci meropenemu.

Studie s 12 pacienty, kterým byl meropenem v dávce 1 000 mg podáván 8 hodin po chirurgickém výkonu pro nitrobršňní infekci, ukázala srovnatelné hodnoty C_{max} a poločasu jako u normálních subjektů, ale větší distribuční objem 27 l.

Distribuce

Průměrná vazba meropenemu na plazmatické bílkoviny byla přibližně 2 % a nezávisela na koncentraci. Po rychlém podání (5 minut nebo méně) je farmakokinetika biexponenciální, ale po 30minutové infuzi je to mnohem méně zřejmé. Bylo prokázáno, že meropenem dobře proniká do několika tělesných tekutin a tkání: včetně plic, bronchiálního sekretu, žluči, mozkomíšního moku, gynekologických tkání, kůže, fascií, svalů a peritoneálních exsudátů.

Biotransformace

Meropenem se metabolizuje hydrolyzou beta-laktamového kruhu za vzniku mikrobiologicky neaktivního metabolitu. Meropenem vykazuje *in vitro* sníženou citlivost k hydrolyze lidskou dehydropeptidázou-I (DHP-I) ve srovnání s imipenemem a není nutné současně podávat inhibitor DHP-I.

Eliminace

Meropenem je primárně vylučován ledvinami v nezměněné podobě; přibližně 70 % (50–75 %) dávky je vyloučeno v nezměněné podobě během 12 hodin. Další 28 % se vyloučí jako mikrobiologicky neaktivní metabolit. Eliminace stolicí představuje pouze přibližně 2 % dávky. Naměřená renální clearance a účinek probenecidu ukazují, že meropenem podléhá jak filtraci, tak tubulární sekreci.

Porucha funkce ledvin

Porucha funkce ledvin vede k vyšší plazmatické AUC a delšímu poločasu meropenemu. U pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin (CrCL 33–74 ml/min) došlo k 2,4násobnému zvýšení AUC, u těžké poruchy funkce ledvin (CrCL 4–23 ml/min) k 5násobnému a u hemodialyzovaných pacientů (CrCL < 2 ml/min) k 10násobnému zvýšení ve srovnání se zdravými osobami (CrCL > 80 ml/min). AUC mikrobiologicky neaktivního metabolitu s otevřeným kruhem byla také výrazně 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, přičemž clearance během hemodialýzy je přibližně 4krát vyšší než u pacientů a anurií.

Porucha funkce jater

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

Dospělí pacienti

Farmakokinetické studie provedené u pacientů neprokázaly významné farmakokinetické rozdíly oproti zdravým osobám s ekvivalentní funkcí ledvin. Populační model vytvořený na základě údajů u 79 pacientů s nitrobršňní infekcí nebo pneumonií ukázal 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 vykazovala hodnoty C_{max} blízké se hodnotám u dospělých po dávkách 500, 1 000 a 2 000 mg. Srovnání ukázalo konzistentní farmakokinetiku mezi jednotlivými dávkami a poločasy podobné poločasům pozorovaným u dospělých u všech subjektů s výjimkou nejmladších (< 6 měsíců $t_{1/2}$ 1,6 hodiny). 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). Přibližně 60 % dávky se během 12 hodin vyloučí močí jako meropenem a dalších 12 % jako metabolit. Koncentrace meropenemu v mozkomíšním moku dětí s meningitidou činí přibližně 20 % souběžných plazmatických hladin, i když existuje značná interindividuální variabilita.

Farmakokinetika meropenemu u novorozenců vyžadujících antiinfekční léčbu ukázala větší clearance u novorozenců s vyšším chronologickým nebo gestačním věkem s celkovým průměrným poločasem 2,9 hodiny. Simulace Monte Carlo založená na populačním PK modelu ukázala, že při dávkovacím režimu 20 mg/kg 8 hodin bylo dosaženo 60 % T>MIC pro *P. aeruginosa* u 95 % předčasně narozených a 91 % novorozenců narozených v termínu.

Starší pacienti

Farmakokinetické studie u zdravých starších osob (65 až 80 let) prokázaly snížení plazmatické clearance, které korelovalo s věkem souvisejícím snížením clearance kreatininu, a menší snížení renální clearance. U starších pacientů není nutná žádná úprava dávky, s výjimkou případů středně těžké až těžké poruchy funkce ledvin (viz bod 4.2).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Studie na zvířatech ukazují, že meropenem je ledvinami dobře tolerován. Histologické známky poškození ledvinných tubulů byly pozorovány u myši a psů pouze při dávkách 2 000 mg/kg a vyšších po jednorázovém podání a vyšších a u opic při 500 mg/kg v 7denní studii.

Meropenem je obecně dobře tolerován centrálním nervovým systémem. Účinky byly pozorovány ve studiích akutní toxicity u hlodavců při dávkách vyšších než 1 000 mg/kg.

LD₅₀ po intravenózním podání meropenemu u hlodavců je vyšší než 2 000 mg/kg.

Ve studiích s opakovanými dávkami trvajících až 6 měsíců byly pozorovány pouze menší účinky včetně snížení parametrů erytrocytů 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.

Nebyl zjištěn žádný důkaz zvýšené citlivosti na meropenem u mláďat ve srovnání s dospělými zvířaty. Intravenózní 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

Neotevřené: 4 roky

Po rekonstituci:

Z chemického a fyzikálního hlediska mají být rekonstituované roztoky pro intravenózní injekce/infuze použity okamžitě. Časový interval mezi začátkem rekonstituce a koncem intravenózní injekce/nebo infuze nemá překročit jednu hodinu.

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

Pokud není použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání v průběhu používání jsou v odpovědnosti uživatele.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Rekonstituovaný roztok chraňte před mrazem.

Podmínky uchovávání po rekonstituci léčivého přípravku viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

30ml bezbarvé injekční lahvičky ze skla třídy I s šedou brombutylovou zátkou (typ I), uzavřené hliníkovým uzávěrem s plastovým odtrhovacím krytem.

Léčivý přípravek se dodává v baleních po 1 nebo 10 injekčních lahvičkách.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Injekční roztok

Meropenem určený k bolusovému podání intravenózní injekcí má být rekonstituován za použití sterilní vody pro injekci na konečnou koncentraci 50 mg/ml.

Jak připravit tento léčivý přípravek

1. Umyjte si ruce a velmi dobře je osušte. Připravte si čistý pracovní prostor.
2. Vyjměte injekční lahvičku s přípravkem Meropenem AGmed z obalu. Zkontrolujte lahvičku a datum použitelnosti. Zkontrolujte, zda je lahvička neporušená a zda nebyla poškozena.
3. Odstraňte barevný kryt a očistěte šedou pryžovou zátku tamponem namočeným v alkoholu. Pryžovou zátku nechte zaschnout.
4. Připojte novou sterilní jehlu k nové sterilní injekční stříkačce, aniž byste se dotýkal(a) konců.
5. Natáhněte do injekční stříkačky doporučené množství sterilní vody pro injekci. Množství potřebné tekutiny je uvedeno v tabulce níže:

Dávka přípravku Meropenem AGmed	Množství vody pro injekci potřebné k naředění
1 g (gram)	20 ml

Upozornění: Pokud je předepsaná dávka přípravku Meropenem AGmed vyšší než 1 g, budete muset použít více než 1 injekční lahvičku přípravku Meropenem AGmed. Tekutinu v lahvičkách pak můžete natáhnout do jedné injekční stříkačky.

6. Jehlu injekční stříkačky prostrčte středem šedé pryžové zátky a vstříkněte doporučené množství vody na injekci do injekční lahvičky nebo injekčních lahviček s přípravkem Meropenem AGmed.

7. Vyjměte jehlu z injekční lahvičky a dobře protřepávejte injekční lahvičku po dobu asi 5 sekund nebo dokud se všechen prášek nerozpustí. Šedou pryžovou zátku ještě jednou očistěte novým tamponem namočeným v alkoholu a nechte pryžovou zátku uschnout.
8. S pístem injekční stříkačky zcela zatlačeným do injekční stříkačky zasuňte jehlu zpět do šedé pryžové zátky. Poté musíte držet injekční stříkačku i injekční lahvičku a otočit lahvičku dnem vzhůru.
9. Držte konec jehly v tekutině, zatahněte píst zpět a natáhněte veškerou tekutinu v lahvičce do stříkačky.
10. Vyjměte jehlu a stříkačku z lahvičky a prázdnou lahvičku odložte na bezpečné místo.
11. Držte injekční stříkačku ve svislé poloze, jehla směřuje nahoru. Pокlepejte na injekční stříkačku tak, aby případné bublinky v kapalině vystoupaly k hornímu okraji stříkačky.
12. Odstraňte veškerý vzduch ve stříkačce jemným zatlačením pístu, dokud všechen vzduch nezmizí.
13. Pokud používáte přípravek Meropenem AGmed doma, zlikvidujte všechny použité jehly a infuzní linky vhodným způsobem. Pokud se lékař rozhodne ukončit léčbu, zlikvidujte odpovídajícím způsobem všechny nepoužité přípravky Meropenem AGmed.

Infuzní roztok

Pro intravenózní infuzi mohou být injekční lahvičky s meropenemem přímo doplněny 0,9% roztokem chloridu sodného nebo 5% roztokem glukózy pro infuzi na konečnou koncentraci 1 až 20 mg/ml. Podmínky uchování rekonstituovaného léčivého přípravku viz bod 6.3.

Lahvička je určena pouze k jednorázovému použití.

Při přípravě a podávání roztoku je třeba používat standardní aseptické techniky.

Roztok je třeba před použitím protřepat.

Roztoky mají být před podáním vizuálně zkontrolovány, zda neobsahují částice. Má se používat pouze čirý světle žlutý roztok bez viditelných částic.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpadní materiál má být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

AGmed s.r.o.
Brandlova 1243/8
Moravská Ostrava, 702 00 Ostrava
Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

15/249/22-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 13. 2. 2025

10. DATUM REVIZE TEXTU

1. 8. 2025