

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Meropenem Steriscience 500 mg prášek pro injekční/infuzní roztok
Meropenem Steriscience 1000 mg prášek pro injekční/infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Meropenem Steriscience 500 mg prášek pro injekční/infuzní roztok

Jedna injekční lahvička obsahuje 500 mg meropenemu ve formě trihydrátu meropenemu.
Pomocná látka se známým účinkem: Jedna injekční lahvička obsahuje 45 mg sodíku (ve formě uhličitanu sodného).

Meropenem Steriscience 1000 mg prášek pro injekční/infuzní roztok
Jedna injekční lahvička obsahuje 1000 mg meropenemu ve formě trihydrátu meropenemu.
Pomocná látka se známým účinkem: Jedna injekční lahvička obsahuje 90 mg sodíku (ve formě uhličitanu sodného).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro injekční/infuzní roztok
Bílý až světle žlutý prášek bez viditelných shluků

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1. Terapeutické indikace

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

- závažná pneumonie, včetně nozokomiální pneumonie 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.

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

Meropenem Steriscience lze použít ke komplexní léčbě pacientů s febrilní neutropenií při podezření na bakteriální infekci.

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

4.2. Dávkování a způsob podání

Dávkování

Tabulky uvedené níže poskytují obecná doporučení pro dávkování.

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

Při léčbě některých typů infekcí, např. infekcí vyvolaných méně citlivými bakteriálními kmeny (např. *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp.) nebo velmi závažných infekcí, může být 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	2000 mg
Komplikované infekce močových cest	500 mg nebo 1000 mg
Komplikované nitrobrišní infekce	500 mg nebo 1000 mg
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 pacientů s febrilní neutropenií	1000 mg

Meropenem Steriscience 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 úpravě 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 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 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 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 ventilátorová pneumonie	10 nebo 20 mg/kg
Bronchopulmonální infekce u cystické fibrózy	40 mg/kg
Komplikované infekce močových cest	10 nebo 20 mg/kg
Komplikované nitrobršišní infekce	10 nebo 20 mg/kg
Intrapartální a postpartální 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 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 s poruchou funkce ledvin.

Způsob podání

Meropenem Steriscience 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.

Pokyny k rekonstituci léčivého přípravku před podáním viz bod 6.6.

4.3. Kontraindikace

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

Hypersenzitivita na jiné karbapenemy.

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

4.4. Zvláštní upozornění a opatření pro použití

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

Rezistence kmenů *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* 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 lokální 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 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.

Kolitida související s antibiotiky

Antibiotiky navozená kolitida a pseudomembranózní kolitida byly hlášeny téměř u všech antibakteriálních léčiv, včetně meropenemu, a mohou být mírné až život ohrožující. Na tuto diagnózu je proto třeba myslet u pacientů, u nichž se v průběhu podávání nebo po podání meropenemu (viz bod 4.8) vyskytne průjem. Je třeba uvažovat o přerušení léčby meropenemem a zahájení specifické léčby infekce 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 v průběhu léčby meropenemem nutné pečlivě monitorovat 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 kyseliny valproové / natrium-valproátu / valpromidu

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

Meropenem Steriscience obsahuje sodík.

Meropenem Steriscience 500 mg: Tento léčivý přípravek obsahuje 45 mg sodíku v 500mg lahvičce, což odpovídá 2,25 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

Meropenem Steriscience 1000 mg: Tento léčivý přípravek obsahuje 90 mg sodíku v 1g lahvičce, což odpovídá 4,5 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

4.5. Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

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

Potenciální vliv meropenemu na vazbu jiných léčiv na bílkoviny nebo metabolismus nebyl studován. Vazba na bílkoviny je ale tak nízká, že se neočekává interakce s jinými 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 s karbapenemy 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 malá množství meropenemu se vylučují do lidského mateřského mléka. Meropenem se nemá používat u kojících žen, pokud potenciální prospěch pro matku nepřeváží nad potenciálním rizikem pro kojené dítě.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje ohledně fertility u lidí v souvislosti s meropenemem. U zvířat nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky na fertilitu (viz bod 5.3.).

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 vztahujícími se k meropenemu průjem (2,3 %), vyrážka (1,4 %), nauzea/zvracení (1,4 %) a zánět v místě aplikace přípravku (1,1 %). Nejčastěji hlášeným laboratorně zjištěným nežádoucím účinkem vztahujícím se k léčbě meropenemem byla trombocytóza (1,6 %) a zvýšení hladin jaterních enzymů (1,5-4,3 %).

Tabulkový přehled rizika nežádoucích účinků

V tabulce uvedené níže jsou nežádoucí účinky seřazeny podle orgánových tříd a frekvence: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1000$), velmi vzácné ($< 1/10\ 000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině frekvencí jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 1

Třída orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí 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 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 související s použitím antibiotika (viz bod 4.4)
Poruchy jater a žlučových cest	Časté	Zvýšené koncentrace aminotransferáz, alkalické

		fosfatázy a laktát dehydrogenázy v krvi
	Méně časté	zvýšená koncentrace bilirubinu v krvi, léky způsobené poškození jater*
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Časté	vyrážka, svědění
	Méně časté	toxická epidermální nekrolýza, Stevensův-Johnsonův syndrom, erythema multiforme (viz bod 4.4), kopřivka
	Není známo	léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky, akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (viz bod 4.4)
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 reakce v místě aplikace	Časté	zánět, bolest
	Méně časté	tromboflebitida, bolest v místě aplikace injekce

* DILI zahrnuje hepatitidu a selhání jater.

Pediatrická populace

Meropenem Steriscience je schválen pro použití u dětí ve věku od 3 měsíců. Neexistují důkazy o zvýšeném riziku jakéhokoli 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).

Farmakokinetické/farmakodynamické (PK/PD) vztahy

Podobně jako u jiných beta-laktamových 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 beta-laktamáz, které mohou hydrolyzovat karbapenemy.

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

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

Hraniční hodnoty

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

EUCAST klinické hraniční hodnoty pro testování MIC pro meropenem (2022-01-01, v 12.0)

Organismus	Citlivý (C) (mg/l)	Rezistentní (R) (mg/l)
<i>Enterobacterales (ne meningitida)</i>	≤ 2	> 8
<i>Enterobacterales (meningitida)</i>	≤ 2	> 2
<i>Pseudomonas spp. (ne meningitida), P. aeruginosa</i>	≤ 2	$>$
<i>Pseudomonas spp. (meningitida), P. aeruginosa</i>	≤ 2	> 2
<i>Acinetobacter spp. (ne meningitida)</i>	≤ 2	> 8

<i>Acinetobacter</i> spp. (<i>meningitida</i>)	≤ 2	> 2
<i>Staphylococcus</i> spp.	poznámka 1	poznámka 1
Streptokoky skupiny A, B, C, G	poznámka 2	poznámka 2
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (<i>ne meningitida</i>)	≤ 2	> 2
Skupina viridujících streptokoků	≤ 2	> 2
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (<i>meningitida</i>)	≤ 0,25	> 0,25
<i>Haemophilus influenzae</i> (<i>ne meningitida</i>)	≤ 2	> 2
<i>Haemophilus influenzae</i> (<i>meningitida</i>)	≤ 0,25	> 0,25
<i>Moraxella. catarrhalis</i> ³	≤ 2	> 2
<i>Staphylococcus</i> spp.	poznámka 3	poznámka 3
<i>Neisseria meningitidis</i> ^{3,4}	≤ 0,25	> 0,25
<i>Bacteroides</i> spp. ⁵	≤ 1	> 1
<i>Prevotella</i> spp.	≤ 0,25	> 0,25
<i>Fusobacterium necrophorum</i>	≤ 0,03	> 0,03
<i>Clostridium perfringens</i>	≤ 0,125	> 0,125
<i>Cutibacterium acnes</i>	≤ 0,125	> 0,125
<i>Listeria monocytogenes</i>	≤ 0,25	> 0,25
<i>Aerococcus sanguinicola et urinae</i>	≤ 0,25	> 0,25
<i>Kingella kingae</i>	≤ 0,03	> 0,03
<i>Achromobacter xylosoxidans</i>	≤ 1	> 4
<i>Vibrio</i> spp.	≤ 0,5	> 0,5
<i>Bacillus</i> spp. (<i>kromě B. anthracis</i>)	≤ 0,25	> 0,25
<i>Burkholderia pseudomallei</i>	≤ 2	> 2
<i>Bacillus</i> spp. (<i>kromě B. anthracis</i>)	≤ 0,25	> 0,25
<i>Burkholderia pseudomallei</i>	≤ 2	> 2
Hraniční hodnoty druhově nespecifické ⁶	≤ 2	> 8

¹ Citlivost stafylokoků na karbapenemy je odvozena od citlivosti na cefoxitin.

² Citlivost streptokoků skupin A, B, C a G na cefalosporiny je odvozena z citlivosti na benzylpenicilin.

³ Rezistentní izoláty jsou velmi vzácné nebo ještě nebyl hlášen. Identifikace a výsledek testu antimikrobiální citlivosti na jakýkoliv takový izolát musí být potvrzen a izolát musí být zaslán do referenční laboratoře.

⁴ Hraniční hodnoty pro závažné systémové infekce způsobené bakterií *N. meningitidis* (*meningitida* se septikemií nebo bez ní) byly stanoveny pouze pro meropenem.

⁵ Některé izoláty s MIC 1 mg/l mohou obsahovat gen *cfiA*.

⁶ Tyto hraniční hodnoty se používají pouze tehdy, když neexistují žádné druhově specifické hraniční hodnoty specifické pro určité druhy nebo jiná doporučení (pomlčka nebo

poznámka) v tabulkách pro specifické druhy. Pokud je MIC větší než PK-PD hraniční hodnota rezistence, použití agens se nedoporučuje. Pokud je MIC menší nebo rovna PK-PD hraniční hodnotě rezistence, uvede se, že agens může být použit s opatrností. MIC může být také uvedena, ačkoliv není nezbytná. Uvede se, že pokyn je založen pouze na hraničních hodnotách PK-PD, a uvede se dávkování, na které je hraniční hodnota PK-PD založena.

Prevalence získané rezistence u vybraných mikroorganismů se může lišit geograficky a v čase a je žádoucí získat místní informace, zvláště při léčbě závažných 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.

Všeobecně citlivé druhy

Grampozitivní aerobní mikroorganismy

Enterococcus faecalis\$

Staphylococcus aureus (citlivý na meticilin)[£]

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

Streptococcus agalactiae (skupina B)

Streptococcus milleri skupina (*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

Bacteroides fragilis skupina

Prevotella bivia

Prevotella disiens

Druhy, u kterých může být problémem získaná rezistence

Gram pozitivní aerobní mikroorganismy

Enterococcus faecium^{§†}

Gram negativní aerobní mikroorganismy

Acinetobacter spp. †

Burkholderia cepacia

Pseudomonas aeruginosa

Mikroorganismy s přirozenou rezistencí

Gram negativní 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 má konzultovat 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 2000 mg. 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 zákroku podáván meropenem 1000 mg každých 8 hodin pro nitrobršňí 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 různých tělesných tekutin a tkání: plíce, bronchiální sekret, žluč, cerebrospinální tekutina, gynekologické tkáně, kůže, fascie, svaly a peritoneální exsudát.

Biotransformace

Meropenem je metabolizován hydrolýzou betalaktamového kruhu za vzniku mikrobiologicky neaktivních metabolitů. V podmínkách *in vitro* je meropenem méně citlivý k hydrolýze lidskými

dehydropeptidázami-I (DHP-I) ve srovnání s imipenemem a není nutné současně přidávat inhibitor DHP-I.

Eliminace

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 se AUC zvyšuje 2,4x (CrCl 33-74 ml/min), 5x s těžkou poruchou (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 nitrobřišní infekcí nebo pneumonií prokázal závislost centrálního objemu na tělesné hmotnosti a clearance na clearance kreatininu a věku.

Pediatriká 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 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.

Nebyla zjištěna zvýšená citlivost na meropenem u mladých zvířat ve srovnání se 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

Uhličitán 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

3 roky

Po rekonstituci:

Intravenózní bolusová injekce

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím připraveného roztoku pro bolusovou injekci byla prokázána na dobu 3 hodin při teplotě 25 °C nebo 12 hodin v chladničce (2 °C – 8 °C).

Z mikrobiologického hlediska, pokud způsob rekonstituce přípravku nevyloučí riziko mikrobiologické kontaminace, přípravek má být použit okamžitě. Pokud není použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele.

Intravenózní infuze

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím připraveného roztoku pro infuzi za použití 0,9% infuzního roztoku chloridu sodného byla prokázána na dobu 3 hodin při teplotě 25 °C nebo 6 hodin v chladničce (2 °C – 8 °C).

Z mikrobiologického hlediska, pokud způsob rekonstituce nevyloučí riziko mikrobiologické kontaminace, přípravek má být použit okamžitě. Pokud není přípravek použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele.

Rekonstituovaný roztok přípravku Meropenem Steriscience za použití 5% roztoku glukosy má být použit okamžitě.

Rekonstituované roztoky chraňte před mrazem.

6.4. Zvláštní opatření pro uchovávání

Léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Podmínky uchovávání po rekonstituci léčivého přípravku jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5. Druh obalu a obsah balení

Meropenem Steriscience 500 mg prášek pro roztok pro injekci/infuzi

Skleněná injekční lahvička s bromobutylovou pryžovou zátkou s hliníkovým uzávěrem modrým plastovým odtrhovacím víčkem.

Meropenem Steriscience 1000 mg prášek pro roztok pro injekci/infuzi

Skleněná injekční lahvička s bromobutylovou pryžovou zátkou s hliníkovým a červeným plastovým odtrhovacím víčkem.

Léčivý přípravek je dodáván v balení po 1 nebo 10 injekčních lahvičkách. Na trhu nemusí být k dispozici všechny velikosti balení.

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

Injekce

Léčivý přípravek Meropenem Steriscience, který má být použit pro bolusovou intravenózní injekci, musí být rekonstituován se sterilní vodou pro injekci. Roztok pro bolusovou injekci se připravuje naředěním léčivého přípravku Meropenem Steriscience ve sterilní vodě pro injekci na finální koncentraci 50 mg/ml.

Infuze

Pro intravenózní infuzi může být lahvička léčivého přípravku Meropenem Steriscience přímo rekonstituována s 0,9% roztokem chloridu sodného (9 mg/ml) nebo 5% infuzním roztokem glukózy (50 mg/ml). Infuzní roztok se připravuje rekonstitucí léčivého přípravku Meropenem Steriscience buďto v 9 mg/ml 0,9% infuzním roztoku chloridu sodného (9 mg/ml) nebo v 5% infuzním roztoku glukózy (50 mg/ml) na finální koncentraci 1 až 20 mg/ml.

Každá lahvička je určena pouze k jednomu podání.

Pro přípravu a podání roztoku je třeba použít standardní aseptické techniky. Roztok je třeba před

použitím protřepat. Roztok je třeba před podáním vizuálně zkontrolovat, zda nejsou přítomny částice nebo zabarvení. Lze použít pouze čirý bezbarvý až žlutý roztok, ve kterém nejsou přítomny částice.

Roztok má pH z rozmezí 7,3 až 8,3.

Všechny nepoužité léčivé přípravky nebo odpad musí být zlikvidovány v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Steriscience B.V.
Kranenburgweg 135-A,
2583 ER The Hague,
Nizozemsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Meropenem Steriscience 500 mg prášek pro injekční/infuzní roztok: Reg. č.: 15/313/20-C
Meropenem Steriscience 1000 mg prášek pro injekční/infuzní roztok: Reg. č.: 15/314/20-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 30. 6. 2022

10. DATUM REVIZE TEXTU

8. 8. 2025