

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

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

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Meropenem SaneXcel 500 mg

Jedna injekční lahvička obsahuje 500 mg meropenemu ve formě trihydrátu meropenemu.

Meropenem SaneXcel 1000 mg

Jedna injekční lahvička obsahuje 1 000 mg meropenemu ve formě trihydrátu meropenemu.

Pomocné látky:

Jedna 500mg injekční lahvička obsahuje 104 mg uhličitanu sodného, což odpovídá asi 2,0 mekv sodíku (asi 45 mg)

Jedna 1000mg injekční lahvička obsahuje 208 mg uhličitanu sodného, což odpovídá asi 4,0 mekv sodíku (asi 90 mg)

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro injekční/infuzní roztok.

Bílý až světle žlutý prášek.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Meropenem SaneXcel 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 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 SaneXcel lze použít ke komplexní 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. *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*) nebo velmi závažných infekcí, může být zvláště vhodná dávka až 2 g 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
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 nitrobrříšní infekce	500 nebo 1 g
Intrapartální a postpartální infekce	500 mg nebo 1 g
Komplikované infekce kůže a měkkých tkáních	500 mg nebo 1 g
Akutní bakteriální meningitida	2 g
Komplexní léčba pacientů s febrilní neutropenií	1 g

Meropenem 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 1 g lze alternativně podat jako intravenózní bolusovou injekci po dobu asi 5 minut. Existují pouze omezené bezpečnostní informace podporující podání dávky 2 g 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 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.

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 nebyly stanoveny 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
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 nitrobršíšní 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 s podáváním meropenemu u dětí dospívajících s poruchou funkce ledvin.

Způsob podání

Meropenem se obvykle podává po rekonstituci/ředění intravenózní infuzí po dobu asi 15 až 30 minut (viz body 6.2, 6.3 a 6.6). Dávky meropenemu do 20 mg/kg lze alternativně podávat 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 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 bakterií rezistentních na karbapenem.

Rezistence bakterií *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* a *Acinetobacter spp.*

Rezistence bakterií *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.

Při používání jiných beta-laktamových antibiotik byly hlášeny hypersenzitivní reakce, které vedly ke Kounisovu syndromu (akutní spasmus koronárních arterií vyvolaný alergickou nebo hypersenzitivní reakcí, který může vést k infarktu myokardu, viz bod 4.8).

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

U pacientů dostávajících meropenem byly hlášeny závažné kožní nežádoucí reakce (*Severe cutaneous adverse reactions*, SCAR), jako jsou Stevensův-Johnsonův syndrom (*Stevens-Johnson syndrome*, SJS), toxická epidermální nekrolýza (*toxic epidermal necrolysis*, TEN), lékové reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS), erythema multiforme (EM) a akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (*acute generalised exanthematous pustulosis*, 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 vyvolaná antibiotiky

Antibiotiky vyvolaná 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 *Clostridium difficile*. Nesmí být podávána antiperistaltika.

Křeče

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

Léky způsobené poškození jater (*Drug-induced liver injury*, 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).

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 SaneXcel obsahuje sodík.

Meropenem SaneXcel 500 mg: Tento léčivý přípravek obsahuje 46 mg sodíku v dávce 500 mg, což odpovídá 2,3 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

Meropenem SaneXcel 1000 mg: Tento léčivý přípravek obsahuje 92 mg sodíku v dávce 1 g, což odpovídá 4,6 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

U pacientů, kteří dodržují dietu s nízkým obsahem sodíku, je třeba to vzít v úvahu.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Probenecid

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.

Kyselina valproová

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 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 (*international normalised ratio*, mezinárodní normalizovaný poměr). Doporučuje se časté sledování hodnoty INR v průběhu a krátce po současném podávání antibiotik a perorálních antikoagulancií.

Potenciální vliv meropenemu na vazbu jiných léčivých přípravků na proteiny nebo na metabolismus nebyl studován. Vazba na proteiny je však tak nízká, že na základě tohoto mechanismu se neočekávají žádné interakce s jinými látkami.

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 kojené dítě.

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, halucinace a křeče.

4.8 Nežádoucí účinky

Z hodnocení u 4 872 pacientů s celkem 5 026 expozicemi meropenemu 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 %).

V tabulce uvedené níže jsou nežádoucí účinky seřazeny 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 ($< 1/10\,000$), není známo (frekvenci 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	trombocytemie
	Méně časté	eozinofilie, trombocytopenie, leukopenie, neutropenie, agranulocytóza, hemolytická anemie
Poruchy imunitního systému	Méně časté	angioedém, anafylaxe (viz body 4.3 and 4.4)
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 vyvolaná antibiotiky (viz bod 4.4)
Poruchy jater a žlučových cest	Časté	zvýšené koncentrace aminotransferáz, alkalické fosfatázy a laktátdehydrogenázy v krvi
	Méně časté	zvýšená koncentrace bilirubinu léky způsobené poškození jater*
Psychiatrické poruchy	Vzácné	delirium
Poruchy metabolismu a výživy	Méně časté	hypokalemie
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 (DRESS), akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (viz bod 4.4)
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Není známo	rhabdomyolýza
Poruchy ledvin a močových cest	Méně časté	zvýšená koncentrace kreatininu, zvýšená koncentrace močoviny v krvi
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Časté	zánět, bolest
	Méně časté	tromboflebitida, bolest v místě aplikace injekce

* DILI zahrnuje hepatitidu a selhání jater

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. 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 u grampozitivních i gramnegativních bakterií prostřednictvím vazby 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-laktamázy, 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 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.

Běžně citlivé druhy

Grampozitivní aerobní mikroorganismy

Enterococcus faecalis^s

Staphylococcus aureus (citlivé na meticilin)^f

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

Streptococcus agalactiae (skupina B)

skupina *Streptococcus anginosus* (SAG)

Streptococcus pneumoniae

Streptococcus pyogenes (skupina A)

Gramnegativní aerobní mikroorganismy

Citrobacter freundii

Citrobacter koseri
Klebsiella 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

Gram pozitivní aerobní mikroorganismy

Enterococcus faecium^{§†}

Gramnegativní aerobní mikroorganismy

Acinetobacter spp.
Burkholderia cepacia
Pseudomonas aeruginosa

Mikroorganismy s vnitřní rezistencí

Gramnegativní anaerobní mikroorganismy

Stenotrophomonas maltophilia
Legionella spp.

Jiné mikroorganismy

Chlamydophila pneumoniae
Chlamydophila psittaci
Coxiella burnetii
Mycoplasma pneumoniae

[§]Druhy, které vykazují přirozenou intermediární citlivost.

[£]Všechny meticilin rezistentní stafylokoky jsou rezistentní na meropenem.

[†]Rozmezí 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 *B. mallei* a *B. 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 v dávce 1000 mg každých 8 hodin pro nitrobršíšní 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 beta-laktamového 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 hodnot plazmatické AUC a prodloužení poločasu meropenemu. U pacientů se středně těžkou poruchou se AUC zvyšuje 2,4x (CrCl 33-74 ml/min), 5x u těžké poruchy funkce ledvin (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 nitrobršíšní 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 mozkomíšním moku u dětí s meningitidou dosahují 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 bakterii *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, které korelovalo se snížením clearance kreatininu závislým 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 akutní toxicity u hlodavců při podávání dávek 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 počtu erytrocytů u psů.

Nebyl zjištěn mutagenní potenciál v konvenční sadě testů ani reprodukční toxicita včetně teratogenního potenciálu ve studiích u potkanů při podávání dávek do 750 mg/kg a u opic při podávání dávek do 360 mg/kg.

V předběžné studii na opicích byl při dávce 500 mg/kg zjištěn zvýšený počet důkazů o potratech.

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

Meropenem SaneXcel má dobu použitelnosti 2 roky.

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána na dobu 1 hodiny při teplotě 25 °C. Z mikrobiologického hlediska, pokud způsob otevření/rekonstituce/ředění nevylučuje riziko mikrobiální kontaminace, přípravek má být použit okamžitě. Pokud není použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele.

Chraňte před chladem.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Bezbarvá injekční lahvička (sklo třídy III) uzavřená šedou pryžovou zátkou a hliníkovým uzávěrem s plastovým odtrhovacím uzávěrem.

Meropenem SaneXcel 500 mg: fialový odtrhovací uzávěr

Meropenem SaneXcel 1000 mg: šedý odtrhovací uzávěr

Léčivý přípravek je dodáván v balení po 10 injekčních lahvičkách.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Injekční roztok

Meropenem určený k intravenózní bolusové injekci má být naředěn sterilní vodou pro injekci.

Množství tekutiny je uvedeno v následující tabulce:

Tabulka rekonstituce

Dávka přípravku Meropenem SaneXcel	Množství vody pro injekci potřebné k rekonstituci	Koncentrace
500 mg	10 ml	50 mg/ml
1 g	20 ml	50 mg/ml
1,5 g	30 ml	50 mg/ml
2 g	40 ml	50 mg/ml

Infuzní roztok

Meropenem určený pro intravenózní infuzi lze přímo rekonstituovat s 0,9% infuzním roztokem chloridu sodného nebo 5% infuzním roztokem glukosy (koncentrace meropenemu pro injekční podání v rozmezí od 1 mg/ml do 20 mg/ml).

Tabulka rekonstituce

Dávka přípravku Meropenem SaneXcel	Množství 0,9% infuzního roztoku chloridu sodného	Koncentrace
500 mg	25–500 ml	20 - 1 mg/ml
1 g	50–1000 ml	20 - 1 mg/ml
Dávka přípravku Meropenem SaneXcel	Množství 5% infuzního roztoku glukosy	Koncentrace
500 mg	25–500 ml	20 - 1 mg/ml
1 g	50–1000 ml	20 - 1 mg/ml

Injekční lahvička je určena pouze k jednorázovému použití.

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

Před použitím je třeba roztok protřepat.

Používejte pouze čirý, bezbarvý roztok, který je prakticky bez částic.

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

J.J. Bishop Health a.s.
Rybná 682/14, Staré Město,
110 00 Praha 1
Česko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Meropenem SaneXcel 500 mg: 15/141/24-C
Meropenem SaneXcel 1 000 mg: 15/142/24-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 25. 6. 2026

10. DATUM REVIZE TEXTU

25. 6. 2026