

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Meropenem Kabi 500 mg prášek pro injekční/infuzní roztok

Meropenem Kabi 1 g prášek pro injekční/infuzní roztok

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Meropenem Kabi 500 mg

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

Meropenem Kabi 1 g

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

Pomocné látky se známým účinkem:

Jedna 500mg injekční lahvička/lahev obsahuje 1,96 mmol (nebo 45,13 mg) sodíku.

Jedna 1g injekční lahvička/lahev obsahuje 3,92 mmol (nebo 90,25 mg) sodíku.

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

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

- závažná pneumonie, včetně nemocniční pneumonie a pneumonie při použití ventilátoru.
- bronchopulmonální infekce u cystické fibrózy
- komplikované infekce močových cest
- komplikované nitrobřišní infekce - porodní a poporodní 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.

Přípravek Meropenem Kabi lze použít ke komplexní léčbě febrilních neutropenických pacientů 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 1 a 2 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.

Při stanovování dávek k léčbě pacientů s renální insuficiencí je nutná pečlivá rozvaha (viz níže).

Tabulka 1

### **Dospělí a dospívající**

<b>Infekce</b>	<b>Dávka podaná každých 8 hodin</b>
Závažná pneumonie včetně nemocniční pneumonie a pneumonie při použití ventilátoru	500 mg nebo 1 g
Bronchopulmonální infekce u cystické fibrózy	2 g
Komplikované infekce močových cest	500 mg nebo 1 g
Komplikované nitrobršíšní infekce	500 mg nebo 1 g
Porodní a poporodní infekce	500 mg nebo 1 g
Komplikované infekce kůže a měkkých tkání	500 mg nebo 1 g
Akutní bakteriální meningitida	2 g
Komplexní léčba febrilních neutropenických pacientů	1 g

Přípravek Meropenem Kabi 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.

Tabulka 2

<b>Clearance kreatininu (ml/min)</b>	<b>Dávka (na základě jednotkové dávky 500 mg nebo 1 g nebo 2 g, viz tabulka výše)</b>	<b>Frekvence</b>
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 poškozením jater není nutná úprava dávkování (viz bod 4.4).

### Starší pacienti

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 vhodným dávkovacím režimem může 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 3 níže:

Tabulka 3

<b>Infekce</b>	<b>Dávka podaná každých 8 hodin</b>
Závažná pneumonie včetně nemocniční pneumonie a pneumonie při použití ventilátoru	10 nebo 20 mg/kg
Bronchopulmonální infekce u cystické fibrózy	40 mg/kg
Komplikované infekce močových cest	10 nebo 20 mg/kg
Komplikované nitrobrišní infekce	10 nebo 20 mg/kg
Komplikované infekce kůže a měkkých tkání	10 nebo 20 mg/kg
Akutní bakteriální meningitida	40 mg/kg
Komplexní léčba febrilních neutropenických pacientů	20 mg/kg

#### *Děti s tělesnou hmotností nad 50 kg*

Stejná dávka jako u dospělých.

Nejsou žádné zkušenosti u dětí s poškozením ledvin.

### Způsob podání

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

Návod k rekonstituci/naředění tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

### **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli 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 rezistentních bakterií na karbapenem.

Rezistence kmenů *Enterobacterales*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter spp*

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

##### Hypersenzitivní reakce

Podobně jako u všech 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. Závažné kožní nežádoucí účinky (SCAR), jako jsou Stevensův-Johnsonův syndrom (SJS), toxická epidermální nekrolýza (TEN), lékové reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS), erythema multiforme (EM) a akutní generalizovaná exantematózní pustulosa (AGEP) byly nahlášeny u pacientů užívajících meropenem (viz bod 4.8). Pokud se objeví známky a příznaky naznačující takovýmto účinkům, je třeba ihned léčbu meropenemem 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 vést k infarktu myokardu, viz bod 4.8).

##### Rhabdomyolýza

Při používání meropenemu byla hlášena rhabdomyolýza. Pokud se objeví známky nebo příznaky rhabdomyolýzy, je třeba léčbu meropenemem ukončit a zahájit vhodnou léčbu (viz bod 4.8).

##### Antibiotiky navozená kolitida

Antibiotiky navozená kolitida a pseudomembranózní kolitida byla hlášena téměř u všech antibakteriálních léčiv, včetně meropenemu, a může být mírná 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 *Clostridioides difficile*. Nemají být podávána léčiva, která inhibují střevní peristaltiku.

##### Záchvaty

V průběhu léčby karbapenemy, včetně meropenemu, byly občas hlášeny záchvaty (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 funkce jater je nutné monitorovat jaterní funkce. Není nutné upravovat dávkování (viz bod 4.2).

##### Sérokonverze přímého antiglobulinového testu (Coombsův test)

V průběhu léčby meropenemem se může vyvinout pozitivní přímý nebo nepřímý Coombsův test.

#### Souběžné podávání s kyselinou valproovou/valproátem sodným/valpromidem

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

Přípravek Meropenem Kabi obsahuje sodík.

Přípravek Meropenem Kabi 500 mg: Tento léčivý přípravek obsahuje cca 45,13 mg sodíku v jedné injekční lahvičce/lahvi, což odpovídá 2,3 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

Přípravek Meropenem Kabi 1 g: Tento léčivý přípravek obsahuje cca 90,25 mg sodíku v jedné injekční lahvičce/lahvi, 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 léčivy 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/valproátu sodného/valpromidu a karbapenemů obtížně zvládnutelné, a proto se nedoporučuje (viz bod 4.4).

#### *Perorální antikoagulancia*

Souběžné podávání antibiotik a warfarinu může zvyšovat jeho antikoagulační účinek. Existuje mnoho hlášení o zvýšení antikoagulačního účinku perorálně podávaných antikoagulancií, včetně warfarinu, u pacientů, kteří byli současně léčeni antibakteriálními léčivy. Riziko se může měnit podle typu infekce, věku a celkového stavu pacienta, takže je těžké odhadnout podíl antibiotika na zvýšení hodnoty INR (mezinárodní normalizovaný poměr). Doporučuje se časté sledování hodnoty INR v průběhu a krátce po současném podávání antibiotik a perorálních antikoagulancií.

#### *Pediatrická populace*

Interakční studie byly provedeny pouze u dospělých.

### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

#### *Těhotenství*

Neexistují, resp. existují pouze omezené údaje o použití meropenemu u těhotných žen. Studie na zvířatech nenaznačují žádný přímý nebo nepřímý škodlivý vliv s ohledem na reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Jako preventivní opatření je lépe se vyhnout podávání meropenemu v průběhu těhotenství.

#### *Kojení*

Bylo hlášeno, že do lidského mléka se vylučuje malé množství meropenemu. Meropenem se nemá podávat kojícím ženám, ledaže potenciální prospěch pro ženu převáží nad potenciálním rizikem pro kojení.

#### 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje nebyly provedeny. Před řízením či obsluhováním strojů je však třeba mít na paměti, že u meropenemu byla hlášena bolest hlavy, parestázie a křeče.

#### 4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Z hodnocení u 4 872 pacientů s celkem 5 026 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 hlášenými laboratorně zjištěnými nežádoucími účinky vztahujícími se k léčbě meropenemem byly trombocytóza (1,6 %) a zvýšení hladin jaterních enzymů (1,5–4,3 %).

Tabulkový přehled rizika nežádoucích účinků

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

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

Tabulka 4

<b>Třída orgánových systémů</b>	<b>Frekvence</b>	<b>Příhoda</b>
Infekce a infestace	Méně časté	orální a vaginální kandidóza
Poruchy krve a lymfatického systému	Časté	trombocytémie
	Méně časté	agranulocytóza, hemolytická anémie, trombocytopenie, neutropenie, leukopenie, eozinofilie leukopenie,
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	parestázie
	Vzácné	záchvaty (viz bod 4.4)
Gastrointestinální poruchy	Časté	průjem, zvracení, nauzea, bolest břicha
	Méně časté	kolitida související s použitím antibiotika (viz bod 4.4)
Poruchy jater a žlučových cest	Časté	zvýšené hladiny aminotransferáz, alkalické fosfatázy a laktátdehydrogenázy v krvi
	Méně časté	zvýšená koncentrace bilirubinu v krvi
	Méně časté	Léky způsobené poškození jater*
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Časté	vyrážka, svědění
	Méně časté	kopřivka, toxická epidermální nekrolýza, Stevensův-Johnsonův syndrom, erythema multiforme (viz bod 4.4)
	Není známo	lékové reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (syndrom DRESS), akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (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, zvýšená koncentrace močoviny v krvi

<b>Třída orgánových systémů</b>	<b>Frekvence</b>	<b>Příhoda</b>
Poruchy metabolismu a výživy	Méně časté	Hypokalemie
Celkové poruchy a reakce 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

Přípravek Meropenem Kabi je schválen pro použití u dětí od 3 měsíců. Neexistuje důkaz o zvýšeném riziku jakéhokoliv nežádoucího účinku u dětí na základě omezených dostupných údajů. Všechna obdržena hlášení jsou 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](http://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](mailto:farmakovigilance@sukl.gov.cz)

#### **4.9 Předávkování**

Relativní předávkování je možné u pacientů s poškozením ledvin, pokud není dávka upravena tak, jak je popsáno v bodě 4.2. Omezené postmarketingové zkušenosti 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 renální 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 snadno penetruje do gramnegativních i grampozitivních bakterií a inhibuje syntézu bakteriální stěny vazbou na proteiny vázající penicilin (PBP).

#### Farmakokinetické/farmakodynamické (FK/FD) vztahy

Podobně jako u jiných beta-laktamových antibiotik bylo prokázáno, že čas než 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 % dávkového 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 purinů); (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](https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx)

Prevalence získané rezistence u vybraných mikroorganismů se může lišit geograficky a v čase a je žádoucí získat místní informace, zvláště při léčbě těžkých infekcí. Pokud je místní prevalence rezistence taková, že použití léčiva je, přinejmenším u některých typů infekcí, diskutabilní, je třeba si vyžádat expertní stanovisko.

Následující seznam patogenů je odvozen z klinických zkušeností a léčebných doporučení.

##### Všeobecně citlivé druhy

##### Grampozitivní aerobní mikroorganismy

*Enterococcus faecalis*<sup>s</sup>

*Staphylococcus aureus* (citlivé na methicilin)<sup>£</sup>

rod *Staphylococcus* (citlivé na methicilin) 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*

rod *Peptostreptococcus* (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

##### Grampozitivní aerobní mikroorganismy

*Enterococcus faecium*<sup>§†</sup>

##### Gramnegativní aerobní mikroorganismy

rod *Acinetobacter*

*Burkholderia cepacia*

*Pseudomonas aeruginosa*

##### Přirozeně rezistentní mikroorganismy

##### Gramnegativní aerobní mikroorganismy

*Stenotrophomonas maltophilia*

rod *Legionella*

##### Jiné mikroorganismy

*Chlamydomphila pneumoniae*

*Chlamydomphila psittaci*

*Coxiella burnetii*

*Mycoplasma pneumoniae*

<sup>§</sup> Druhy, které vykazují intermediární citlivost.

<sup>‡</sup> Všechny methicilin rezistentní stafylokoky jsou rezistentní na meropenem.

<sup>†</sup> 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 2 g. Po podání dávek 500, 1 000 a 2 000 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. 1 000 mg. Při podávání opakovaných dávek po 8 hodinách nedochází u jedinců s normální funkcí ledvin ke kumulaci meropenemu.

Studie s 12 pacienty, kterým byl po chirurgickém zákroku podáván meropenem 1 000 mg každých 8 hodin pro nitrobřišní infekce, ukázala, že hodnoty  $C_{max}$  a poločasu jsou srovnatelné s hodnotami u normálních jedinců, distribuční objem se však zvětšil na 27 l.

### Distribuce v organismu

Průměrná vazba meropenemu na plazmatické bílkoviny je asi 2 % a je nezávislá na koncentraci. Po rychlém podání (5 minut a méně) je farmakokinetika biexponenciální, ale mnohem méně vyznačená po 30minutovém podání. Meropenem dobře proniká do několika tělesných tekutin a tkání: plíce, bronchiální sekret, žluč, cerebrospinální tekutina, gynekologické tkáně, kůže, fascie, svaly a peritoneální exsudát.

#### Biotransformace

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

#### **Eliminace z organismu**

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 i tubulární sekrecí.

#### **Renální insuficience**

Renální poškození vede ke zvýšení plazmatické AUC a prodloužení poločasu meropenemu. U pacientů se středně závažným poškozením se AUC zvyšuje 2,4x (CrCl 33–74 ml/min), 5x u závažného poškození (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 renálním poškozením.

U pacientů se středně závažným a závažným poškozením 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.

#### **Hepatální insuficience**

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 renální funkcí. 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 kojenců 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, 1 000 resp. 2 000 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 je 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 závažného a závažného poškození 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 2 000 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 1 000 mg/kg.

Intravenózní LD<sub>50</sub> meropenemu u hlodavců je vyšší než 2 000 mg/kg.

Ve studiích s opakovanými dávkami po dobu až 6 měsíců byly pozorovány pouze mírné účinky včetně snížení hodnot červených krvinek u psů.

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

Nebyla zjištěna zvýšená citlivost na meropenem u mladých zvířat ve srovnání s dospělými zvířaty. Intravenózní léková forma byla ve studiích na zvířatech dobře tolerována.

Jediný metabolit meropenemu měl ve studiích na zvířatech podobný profil toxicity.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Uhličitan sodný

### **6.2 Inkompatibility**

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

### **6.3 Doba použitelnosti**

20 ml injekční lahvička: 4 roky

50 a 100 ml lahev: 3 roky

Po rekonstituci:

### **Intravenózní injekce - bolusové podání**

Roztok pro bolusovou injekci se připraví rozpuštěním léčivého přípravku ve vodě pro injekci na konečnou koncentraci 50 mg/ml. Chemická a fyzikální stabilita připraveného roztoku pro bolusovou injekci byla prokázána po dobu 3 hodin při teplotě do 25 °C nebo 12 hodin při skladování v lednici (2 – 8 °C).

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

Není-li použit okamžitě, odpovídá za dobu a podmínky uchovávání před podáním uživatel.

#### **Intravenózní infuze**

Infuzní roztok se připravuje rozpuštěním léčivého přípravku v infuzním roztoku 0,9% chloridu sodného nebo v infuzním roztoku 5% dextrózy na konečnou koncentraci 1 až 20 mg/ml.

Chemická a fyzikální stabilita připraveného infuzního roztoku s 0,9% roztokem chloridu sodného byla prokázána po dobu 6 hodin při teplotě do 25 °C nebo 24 hodin při skladování v lednici (2 – 8 °C).

Chemická a fyzikální stabilita připraveného infuzního roztoku s 5% roztokem dextrózy byla prokázána po dobu 1 hodiny při teplotě do 25 °C nebo 8 hodin při skladování v lednici (2 – 8 °C).

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

Není-li použit okamžitě, odpovídá za dobu a podmínky uchovávání před podáním uživatel.

Připravené roztoky chraňte před mrazem.

#### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

Chraňte před mrazem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho rekonstituci/naředění jsou uvedeny v bodě 6.3.

#### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

##### Meropenem Kabi 500 mg

- 20ml injekční lahvičky a 100ml lahve z bezbarvého skla, uzavřené brombutylovou pryžovou zátkou a hliníkovým víčkem.

##### Meropenem Kabi 1 g

- 20ml injekční lahvičky a 50ml a 100ml lahve z bezbarvého skla, uzavřené brombutylovou pryžovou zátkou a hliníkovým víčkem.

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

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

#### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

##### Injekce

Meropenem určený pro bolusovou intravenózní injekci má být rekonstituován za použití sterilní vody na injekci.

##### Infuze

Meropenem určený pro intravenózní infuzi lze přímo rekonstituovat 0,9% roztokem chloridu sodného nebo 5% roztokem glukosy.

Injekční lahvička/lahev je určena k jednorázovému použití.

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

Před použitím je třeba roztok protřepat.

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

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Fresenius Kabi s.r.o, Na Strži 1702/65, Nusle, 140 00 Praha 4, Česká republika

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

Meropenem Kabi 500 mg: 15/614/10-C

Meropenem Kabi 1 g: 15/615/10-C

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 8. 9. 2010

Datum posledního prodloužení registrace: 5. 4. 2013

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

22. 5. 2026