

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Meropenem Bradex 500 mg prášek pro injekční/infuzní roztok
Meropenem Bradex 1 g prášek pro injekční/infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Meropenem Bradex 500 mg

Jedna injekční lahvička obsahuje trihydrát meropenemu odpovídající 500 mg meropenemu.

Meropenem Bradex 1 g

Jedna injekční lahvička obsahuje trihydrát meropenemu odpovídající 1 g meropenemu.

Pomocné látky se známým účinkem:

Jedna 500mg injekční lahvička obsahuje 104 mg uhličitanu sodného odpovídající přibližně 45 mg sodíku.

Jedna 1g injekční lahvička obsahuje 208 mg uhličitanu sodného odpovídající přibližně 90 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

Meropenem Bradex je u dospělých a dětí ve věku 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 Bradex lze použít ke komplexní léčbě febrilních neutropenických pacientů 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 na 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
Závažná pneumonie včetně nozokomiální a ventilátorové pneumonie	500 mg nebo 1 g
Bronchopulmonální infekce u cystické fibrózy	2 g
Komplikované infekce močových cest	500 mg nebo 1 g
Komplikované nitrobršíšní infekce	500 mg nebo 1 g
Intrapartální a postpartální infekce	500 mg nebo 1 g
Komplikované infekce kůže a měkkých tkání	500 mg nebo 1 g
Akutní bakteriální meningitida	2 g
Komplexní léčba febrilních neutropenických pacientů	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 s clearance kreatininu vyšší než 50 ml/min není nutná úprava dávkování.

Pediatrická populace

Novorozenci a kojenci ve věku do 3 měsíců

U novorozenců a kojenců ve věku do 3 měsíců nebyla stanovena bezpečnost a účinnost meropenemu a nebyl určen optimální dávkovací režim. Omezené farmakokinetické údaje však naznačují, že by vhodným dávkovacím režimem mohlo být 20 mg/kg každých 8 hodin (viz bod 5.2).

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

Doporučené dávkovací režimy jsou uvedeny v tabulce níže:

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

Děti s tělesnou hmotností nad 50 kg

Stejná dávka jako u dospělých.

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

Způsob podání

Meropenem se obvykle podává jako intravenózní infuze po dobu asi 15–30 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 kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku uvedenou v bodě 6.1.

Hypersenzitivita na jiné karbapenemy.

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

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

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

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

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

Hypersenzitivní reakce

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

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

Pokud se objeví 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

S antibiotiky související kolitida a pseudomembranózní kolitida byly hlášeny 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 o zahájení specifické léčby *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).

Sledování funkce jater

Vzhledem k riziku jaterní toxicity (jaterní dysfunkce s cholestázou a cytolýzou) (viz bod 4.8) je nutné v průběhu podávání meropenemu sledovat jaterní funkce.

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 Bradex obsahuje sodík.

Meropenem Bradex 500 mg: tento léčivý přípravek obsahuje asi 45 mg sodíku v dávce 500 mg, což odpovídá 2,25 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou dle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

Meropenem Bradex 1 g: tento léčivý přípravek obsahuje asi 90 mg sodíku v dávce 1 g, což odpovídá 4,5 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou dle 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, čímž 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 vliv na 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/ natrium-valproátu /valpromidu a karbapenemů obtížně zvládnutelné, a proto se nedoporučuje (viz bod 4.4).

Perorální antikoagulancia

Souběžné podávání antibiotik a warfarinu může zvyšovat jeho antikoagulační účinek. Existuje mnoho hlášení o zvýšení antikoagulačního účinku perorálně podávaných antikoagulancií, včetně warfarinu,

u pacientů, kteří byli současně léčeni antibakteriálními 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 současného podávání antibiotik a perorálních antikoagulancií a krátce po něm.

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 podávat kojícím ženám, pokud potenciální prospěch pro matku nepřeváží 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, parestezie 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 souvisejícími s meropenemem průjem (2,3 %), vyrážka (1,4 %), nauzea/zvracení (1,4 %) a zánět v místě aplikace přípravku (1,1 %). Nejčastěji hlášeným laboratorně zjištěným nežádoucím účinkem souvisejícím s léčbou meropenemem byly

trombocytóza (1,6 %) a zvýšení hodnot jaterních enzymů (1,5–4,3 %).

Tabulkový přehled rizika nežádoucích účinků

V tabulce uvedené níže jsou nežádoucí účinky seřazeny podle orgánových tříd a frekvence jejich výskytu: 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 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	agranulocytóza, hemolytická anémie, trombocytopenie, leukopenie, neutropenie, eozinofilie
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, bolest břicha, zvracení, nauzea
	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
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	lékové reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (syndrom DRESS), akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (viz bod 4.4)
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

Pediatrická populace

Meropenem Bradex 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 obdržená 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 na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

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 při 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 tím, že inhibuje syntézu bakteriální buněčné stěny gram pozitivních a gram negativních bakterií vazbou na proteiny vázající penicilin (PBP).

Farmakokinetické/farmakodynamické (PK/PD) vztahy

Podobně jako u jiných betalaktamových antibiotik bylo prokázáno, že čas, kdy je překročena MIC ($T > MIC$), nejlépe koreluje s účinností. V předklinických modelech prokázal meropenem aktivitu, pokud plazmatické koncentrace překročily MIC infekčního mikroorganismu po dobu asi 40 % dávkovacího intervalu. Tato cílová hodnota nebyla potvrzena v klinických podmínkách.

Mechanismus rezistence

Bakteriální rezistence na meropenem může vzniknout následkem: (1) snížené permeability vnější membrány gram negativních bakterií (v důsledku snížené syntézy porinů); (2) snížené afinity k cílovým PBP; (3) zvýšené exprese komponent efluxních pump a (4) tvorby betalaktamázy, 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 na více než jednu třídu antibiotik.

Hraniční hodnoty

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

Klinické hraniční hodnoty MIC pro meropenem podle EUCAST (2013-02-11, v 3.1)

Organismus	Citlivé (S) (mg/l)	Rezistentní (R) (mg/l)
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 2	> 8
<i>Pseudomonas</i> spp.	≤ 2	> 8
<i>Acinetobacter</i> spp.	≤ 2	> 8
<i>Streptococcus</i> skupiny A, B, C a G	poznámka 6	poznámka 6
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹	≤ 2	> 2
Skupina viridujících streptokoků ²	≤ 2	> 2
<i>Enterococcus</i> spp.	--	--
<i>Staphylococcus</i> spp.	poznámka 3	poznámka 3
<i>Haemophilus influenzae</i> ^{1,2} a <i>Moraxella catarrhalis</i> ²	≤ 2	> 2
<i>Neisseria meningitidis</i> ^{2,4}	≤ 0,25	> 0,25
Grampozitivní anaerobní mikroorganismy kromě <i>Clostridium difficile</i>	≤ 2	> 8
Gramnegativní anaerobní mikroorganismy	≤ 2	> 8
<i>Listeria monocytogenes</i>	≤ 0,25	> 0,25
Hraniční hodnoty nezávislé na druhu ⁵	≤ 2	> 8

¹ Hraniční hodnoty pro meropenem pro bakterie *Streptococcus pneumoniae* a *Haemophilus influenzae* u meningitidy jsou 0,25 mg/l (citlivé) a 1 mg/l (rezistentní).

² Izoláty s hodnotou MIC nad hraniční hodnotou pro citlivé mikroorganismy jsou velmi vzácné nebo nejsou dosud hlášeny. Identifikace a testy mikrobiální citlivosti u takových izolátů musí být opakovány, a pokud je výsledek potvrzen, izolát je odeslán do referenční laboratoře. Dokud není důkaz o klinické účinnosti pro potvrzené izoláty s hodnotou MIC nad hraniční hodnotou pro rezistenci, mají být hlášeny jako rezistentní.

³ Citlivost stafylokoků na karbapenemy je odvozována od citlivosti k cefoxitinu.

⁴ Hraniční hodnoty meropenemu se vztahují pouze k meningitidě.

⁵ Hraniční hodnoty byly určeny z hodnot PK/PD a jsou nezávislé na distribuci MIC určitých druhů. Jsou určeny pouze pro druhy, kterým nebyla přiřazena druhově specifická hraniční hodnota. Druhově nespecifické hraniční hodnoty jsou odvozeny od následujících dávek: hraniční hodnoty podle EUCAST pro meropenem 1 g 3× denně jako nejnižší dávka podaná intravenózně po dobu déle než 30 minut. U závažných infekcí a při určování hraniční hodnoty I/R byla uvažována dávka 2 g 3× denně.

⁶ Citlivost streptokoků skupin A, B, C a G je odvozena od citlivosti k penicilinu.

-- = Nedoporučuje se provádět test citlivosti, neboť druh není vhodným cílem pro léčbu léčivým přípravkem. Izoláty mohou být hlášeny jako R bez předchozího testování.

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 z léčebných doporučení.

Všeobecně citlivé druhy

Grampozitivní aerobní mikroorganismy
Enterococcus faecalis[§]

Staphylococcus aureus (citlivé na methicilin)[‡]
Staphylococcus spp. (citlivé na methicilin) včetně *Staphylococcus epidermidis*
Streptococcus agalactiae (skupina B)
Skupina *Streptococcus milleri* a (*S. anginosus*, *S. constellatus* a *S. intermedius*)
Streptococcus pneumoniae
Streptococcus pyogenes (skupina A)

Gramnegativní aerobní mikroorganismy

Citrobacter freundii
Citrobacter koseri
Enterobacter aerogenes
Enterobacter cloacae
Escherichia coli
Haemophilus influenzae
Klebsiella oxytoca
Klebsiella pneumoniae
Morganella morganii
Neisseria meningitidis
Proteus mirabilis
Proteus vulgaris
Serratia marcescens

Grampozitivní anaerobní mikroorganismy

Clostridium perfringens
Peptoniphilus asaccharolyticus
Peptostreptococcus spp. (včetně *P. micros*, *P. anaerobius*, *P. magnus*)

Gramnegativní anaerobní mikroorganismy

Bacteroides caccae
skupina *Bacteroides fragilis*
Prevotella bivia
Prevotella disiens

Druhy, u kterých může být problémem získaná rezistence

Grampozitivní aerobní mikroorganismy

Enterococcus faecium^{§†}

Gramnegativní aerobní mikroorganismy

Acinetobacter.[†] spp.
Burkholderia cepacia
Pseudomonas aeruginosa

Přirozeně rezistentní mikroorganismy

Gramnegativní aerobní mikroorganismy

Stenotrophomonas maltophilia
Legionella spp.

Jiné mikroorganismy

Chlamydophila pneumoniae
Chlamydophila psittaci
Coxiella burnetii
Mycoplasma pneumoniae

[§]Druhy, které vykazují přirozenou střední citlivost.

[‡]Všechny methicilin-rezistentní stafylokoky jsou rezistentní na meropenem.

[†]Rozsah rezistence ≥ 50 % v jedné nebo více zemích EU.

Vozhřivka a melioidóza: Použití meropenemu u lidí je založeno na údajích o citlivosti *in vitro* u *B. mallei* a *B. 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 µg/ml, odpovídající hodnoty AUC jsou 39,3, 62,3 a 153 µg.h/ml. Při infuzi po dobu 5 minut jsou hodnoty C_{max} 52 a 112 µg/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 se 12 pacienty, kterým byl po chirurgickém zákroku podáván meropenem 1 000 mg každých 8 hodin pro nitrobrší 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 k prodloužení poločasu meropenemu. U pacientů se středně těžkou poruchou se AUC zvyšuje 2,4× (CrCl 33–74 ml/min), 5× u těžké poruchy funkce ledvin (CrCL 4–23 ml/min) a 10× 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 4× 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 nitrobrší 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, 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 mozkomíšním moku 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 s 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 2 000 mg/kg a vyšších po jednorázovém podání a u opic při dávkování 500 mg/kg v sedmidenní 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_{50} 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 (E 500(I)).

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

4 roky

Po rekonstituci:

Intravenózní bolusová injekce

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

Z mikrobiologického hlediska, pokud způsob otevření /rekonstituce/ředění vyloučí riziko mikrobiální kontaminace, má být roztok použit okamžitě.

Pokud není roztok použit okamžitě, a doba a podmínky uchovávání roztoku jsou v zodpovědnosti uživatele.

Intravenózní infuze

Roztok pro intravenózní infuzi se připraví rekonstitucí léčivého přípravku v 0,9% infuzním roztoku chloridu sodného nebo v 5% infuzním roztoku glukózy na konečnou koncentraci 1 až 20 mg/ml. Chemická a fyzikální stabilita připraveného roztoku pro infuzi za použití 0,9% infuzního roztoku chloridu sodného byla prokázána na dobu 6 hodin při teplotě do 25 °C nebo na 24 hodin při uchovávání v chladničce (2 °C – 8 °C).

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

Pokud není přípravek použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele.

Chemická a fyzikální stabilita infuzního roztoku připraveného za použití 5% roztoku glukózy byla prokázána na dobu 1 hodiny při teplotě do 25 °C a při uchovávání v chladničce (2 °C – 8 °C).

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Rekonstituovaný roztok chraňte před mrazem.

Podmínky uchovávání rekonstituovaného roztoku viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Meropenem Bradex 500 mg:

Dvacetimililitrová skleněná injekční lahvička se zátkou z brombutylové pryže, hliníkovým uzávěrem a plastovým odklápěcím víčkem.

Meropenem Bradex 1 g:

Tricetimililitrová skleněná injekční lahvička se zátkou z brombutylové pryže, hliníkovým uzávěrem a plastovým odklápěcím víčkem.

Léčivý přípravek je dodáván v balení po 10 nebo 50 injekčních lahvičkách.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Injekční roztok

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

Infuzní roztok

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

Lahvička je pouze pro jedno použití.

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

Před použitím je třeba roztok protřepat.

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

BRADEx S.A., 27 Asklipiou street, 14568 Kryoneri, Řecko
Tel.: +30 2106221801, +30 2106220323, Fax: +30 2106221802.

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Meropenem Bradex 500 mg: 15/851/16-C

Meropenem Bradex 1 g: 15/852/16-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 30. 5. 2018

Datum posledního prodloužení registrace: 17. 12. 2022

10. DATUM REVIZE TEXTU

21. 11. 2024

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv www.sukl.cz