

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Meropenem Noridem, 500 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji

MeropenemNoridem, 1 g, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Meropenem Noridem 500 mg

Każda fiolka zawiera meropenem trójwodny w ilości odpowiadającej 500 mg meropenemu bezwodnego.

Meropenem Noridem 1 g

Każda fiolka zawiera meropenem trójwodny w ilości odpowiadającej 1 g meropenemu bezwodnego.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda fiolka 500 mg zawiera 104 mg węglanu sodu, czyli ilość równoważną w przybliżeniu 2,0 mEq sodu (około 45 mg).

Każda fiolka 1 g zawiera 208 mg węglanu sodu, czyli ilość równoważną w przybliżeniu 4,0 mEq sodu (około 90 mg).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji.

Proszek barwy białej do jasnożółtej.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Meropenem jest wskazany w leczeniu następujących zakażeń u dorosłych i u dzieci w wieku powyżej 3 miesięcy (patrz punkty 4.4 i 5.1):

- ostre zapalenie płuc, w tym szpitalne i respiratorowe zapalenie płuc;
- zakażenia płuc i oskrzeli w przebiegu mukowiscydozy;
- powikłane zakażenia dróg moczowych;
- powikłane zakażenia w obrębie jamy brzusznej;
- zakażenia okołoporodowe;
- powikłane zakażenia skóry i tkanek miękkich;
- ostre bakteryjne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych.

Leczenie pacjentów z bakteremią, jeżeli jest spowodowana lub podejrzewa się, że jest spowodowana zakażeniem bakteryjnym.

Meropenem można stosować w leczeniu pacjentów z neutropenią i gorączką, jeżeli podejrzewa się, że jest spowodowana zakażeniem bakteryjnym.

Należy uwzględnić oficjalne wytyczne w sprawie właściwego stosowania leków przeciwbakteryjnych.

## **2. Dawkowanie i sposób podawania**

### **Dawkowanie**

Poniższe tabele przedstawiają ogólne zalecenia dotyczące dawkowania.

Stosowana dawka meropenemu i czas leczenia powinny uwzględniać rodzaj lezonego zakażenia, w tym jego ciężkość i odpowiedź kliniczną.

W leczeniu niektórych rodzajów zakażeń, takich jak szpitalne zakażenia wywołane przez mniej wrażliwe szczepy bakteryjne (np. *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* lub *Acinetobacter* spp.) lub bardzo ostre zakażenia, szczególnie wskazane może być stosowanie dawki do 2 g trzy razy na dobę u dorosłych i młodzieży oraz dawki do 40 mg/kg mc. trzy razy na dobę u dzieci.

U pacjentów z niewydolnością nerek konieczne jest dodatkowe uwzględnienie tego w sposobie dawkowania (patrz niżej).

### *Dorośli i młodzież*

#### **Zakażenie**

##### **Dawka podawana co 8 godzin**

Ostre zapalenie płuc, w tym szpitalne i respiratorowe zapalenie płuc

500 mg lub 1 g

Zakażenia płuc i oskrzeli w przebiegu mukowiscydozy

2 g

Powikłane zakażenia dróg moczowych

500 mg lub 1 g

Powikłane zakażenia w obrębie jamy brzusznej

500 mg lub 1 g

Zakażenia okołoporodowe

500 mg lub 1 g

Powikłane zakażenia skóry i tkanek miękkich

500 mg lub 1 g

Ostre bakteryjne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych

2 g

Leczenie pacjentów z neutropenią i gorączką

1 g

Meropenem podaje się zwykle w infuzji dożylniej trwającej około 15 do 30 minut (patrz punkty 6.2, 6.3 i 6.6).

Alternatywnie dawki do 1 g można podawać we wstrzyknięciu dożylnym, trwającym około 5 minut. Dostępne dane potwierdzające bezpieczeństwo podawania dorosłym dawki 2 g we wstrzyknięciu dożylnym są ograniczone.

#### Zaburzenia czynności nerek

Dawkę dla dorosłych i młodzieży należy zmodyfikować, jeśli klirens kreatyniny jest mniejszy niż 51 ml/min (patrz niżej). Dane potwierdzające taką modyfikację dla jednostkowej dawki 2 g są ograniczone.

#### **Klirens kreatyniny (ml/min)**

##### **Dawka**

**(na podstawie jednostkowych dawek 500 mg, 1 g lub 2 g, patrz tabela wyżej)**

##### **Częstość podawania**

26-50

1 dawka jednostkowa

co 12 godzin

10-25

1/2 dawki jednostkowej

co 12 godzin

< 10

1/2 dawki jednostkowej

co 24 godzin

Meropenem jest usuwany z krążenia metodą hemodializy i hemofiltracji. Odpowiednią dawkę należy podać po zakończeniu cyklu hemodializy.

Nie ustalono zaleceń dawkowania u pacjentów poddawanych dializie otrzewnowej.

#### Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby modyfikacja dawki nie jest konieczna (patrz punkt 4.4).

#### *Pacjenci w podeszłym wieku*

U pacjentów w podeszłym wieku z prawidłową czynnością nerek lub z klirens kreatyniny większym niż 50 ml/min modyfikacja dawki nie jest konieczna.

#### *Dzieci*

#### Dzieci w wieku poniżej 3 miesięcy

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności meropenemu u dzieci w wieku poniżej 3 miesięcy ani nie ustalono dla nich optymalnego schematu dawkowania. Jednak ograniczone dane farmakokinetyczne świadczą o tym, że odpowiednim

schematem dawkowania może być podawanie meropenemu w dawce 20 mg/kg mc. co 8 godzin (patrz punkt 5.2).

Dzieci w wieku od 3 miesięcy do 11 lat, o masie ciała do 50 kg

W tabeli poniżej przedstawiono zalecane schematy dawkowania.

**Zakażenie**

**Dawka podawana co 8 godzin**

Ostre zapalenie płuc, w tym szpitalne i respiratorowe zapalenie płuc

10 lub 20 mg/kg mc.

Zakażenia płuc i oskrzeli w przebiegu mukowiscydozy

40 mg/kg mc.

Powikłane zakażenia dróg moczowych

10 lub 20 mg/kg mc.

Powikłane zakażenia w obrębie jamy brzusznej

10 lub 20 mg/kg mc.

Powikłane zakażenia skóry i tkanek miękkich

10 lub 20 mg/kg mc.

Ostre bakteryjne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych

40 mg/kg mc.

Leczenie pacjentów z neutropenią i gorączką

20 mg/kg mc.

Dzieci o masie ciała większej niż 50 kg

Należy podawać dawkę zalecaną dla pacjentów dorosłych.

Brak doświadczenia dotyczącego stosowania produktu u dzieci z zaburzeniami czynności nerek.

Sposób podawania

Meropenem podaje się zwykle w infuzji dożylniej trwającej około 15 do 30 minut (patrz punkty 6.2, 6.3 i 6.6). Alternatywnie, dawki do 20 mg/kg mc. można podawać we wstrzyknięciu dożylnym trwającym około 5 minut. Dostępne są ograniczone dane potwierdzające bezpieczeństwo podawania dzieciom dawki 40 mg/kg mc. we wstrzyknięciu dożylnym.

**3. Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Nadwrażliwość na którykolwiek lek przeciwbakteryjny z grupy karbapenemów.

Ciężka nadwrażliwość (np. reakcja anafilaktyczna, ciężka reakcja skórna) na którykolwiek inny przeciwbakteryjny lek beta-laktamowy (np. penicyliny lub cefalosporyny).

**4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Wybierając meropenem do leczenia konkretnego pacjenta należy ocenić przydatność podawania leku przeciwbakteryjnego z grupy karbapenemów na podstawie takich czynników jak ciężkość zakażenia, występowanie oporności na inne odpowiednie leki przeciwbakteryjne i ryzyko związane z zakażeniem bakterią oporną na karbapenemy.

#### Oporność *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* i *Acinetobacter* spp. na penemy

Oporność *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* i *Acinetobacter* spp. na penemy różni się na terenie Unii Europejskiej w zależności od kraju. Lekarze przepisujący lek powinni wziąć pod uwagę lokalne występowanie oporności tych bakterii na penemy.

#### Reakcje nadwrażliwości

Tak jak w przypadku wszystkich antybiotyków beta-laktamowych, notowano ciężkie i sporadycznie śmiertelne reakcje nadwrażliwości (patrz punkty 4.3 i 4.8).

Pacjenci, u których w przeszłości wystąpiły reakcje nadwrażliwości na karbapenemy, penicyliny lub inne antybiotyki beta-laktamowe, mogą być również nadwrażliwi na meropenem. Przed rozpoczęciem leczenia meropenemem należy przeprowadzić szczegółowy wywiad dotyczący występowania w przeszłości reakcji nadwrażliwości na antybiotyki beta-laktamowe.

Jeśli wystąpi ciężka reakcja alergiczna, należy przerwać stosowanie produktu leczniczego i wdrożyć odpowiednie postępowanie.

#### Zapalenie okrężnicy związane ze stosowaniem antybiotyków

Podczas stosowania prawie wszystkich leków przeciwbakteryjnych, w tym meropenemu, notowano występowanie zapalenia okrężnicy związanego ze stosowaniem antybiotyków i rzekomobłoniastego zapalenia okrężnicy o nasileniu od lekkiego do zagrażającego życiu. Dlatego ważne jest, aby wziąć pod uwagę takie rozpoznanie u pacjentów, u których biegunka wystąpi podczas lub po zakończeniu leczenia meropenemem (patrz punkt 4.8). Należy rozważyć przerwanie podawania leku i zastosowanie specyficznego leczenia zakażeń *Clostridium difficile*. Nie należy stosować leków hamujących perystaltykę jelit.

#### Napady drgawek

Podczas leczenia karbapenemami, w tym meropenemem, niezbyt często notowano napady drgawek (patrz punkt 4.8).

#### Kontrolowanie czynności wątroby

Podczas leczenia meropenemem należy ściśle kontrolować czynność wątroby ze względu na ryzyko hepatotoksyczności (zaburzenia czynności wątroby z cholestazą i cytolizą) ( patrz punkt 4.8).

Stosowanie u pacjentów z chorobami wątroby: u pacjentów ze stwierdzonymi chorobami wątroby należy kontrolować czynność wątroby podczas leczenia meropenemem; modyfikacja dawkowania nie jest konieczna (patrz punkt 4.2).

#### Serokonwersja w bezpośrednim teście antyglobulinowym (teście Coombsa)

Podczas leczenia meropenemem może wystąpić dodatni wynik bezpośredniego i pośredniego testu Coombsa.

#### Bezpośrednie stosowanie kwasu walproinowego/walproinianu sodu/walpromidu

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania meropenemu, kwasu walproinowego/walproinianu sodu/walpromidu (patrz punkt 4.5).

#### Dzieci

Meropenem jest wskazany w leczeniu dzieci w wieku powyżej 3 miesięcy. Brak informacji dotyczących zwiększonego ryzyka wystąpienia działań niepożądanych u dzieci w oparciu o ograniczone dostępne dane. Wszystkie otrzymane raporty były spójne z raportami dotyczącymi dorosłych.

Meropenem zawiera sól.

Meropenem Noridem 500 mg:

Produkt leczniczy zawiera około 2,0 mEq sodu w dawce 500 mg, co należy uwzględnić w przypadku pacjentów na diecie z kontrolowaną podażą sodu.

Meropenem Noridem, 1 g, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji:

Produkt leczniczy zawiera około 4,0 mEq sodu w dawce 1 g, co należy uwzględnić w przypadku pacjentów na diecie z kontrolowaną podażą sodu.

### **5. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Nie badano interakcji z innymi niż probenecyd produktami leczniczymi.

Probenecyd konkuruje z meropenemem o aktywne wydzielanie kanalikowe, dlatego hamuje wydalanie meropenemu przez nerki, co powoduje wydłużenie okresu półtrwania w fazie eliminacji oraz zwiększenie stężenia meropenemu w osoczu. Należy zachować ostrożność, jeśli probenecyd stosuje się jednocześnie z meropenemem.

Nie badano możliwego wpływu meropenemu na wiązanie z białkami lub na metabolizm innych produktów leczniczych. Jednak meropenem wiąże się z białkami osocza w tak małym stopniu, że nie należy spodziewać się interakcji z innymi lekami, zachodzących w tym mechanizmie.

Jednoczesne podawanie kwasu walproinowego i karbapenemów powodowało zmniejszenie się stężenia kwasu walproinowego we krwi o 60-100% w ciągu około dwóch dni. Zmniejszanie się stężenia następuje szybko, jest duże i nie wydaje się możliwe do opanowania, dlatego należy unikać skojarzonego stosowania kwasu walproinowego/walproinianu sodu/walpromidu i karbapenemów (patrz punkt 4.4).

#### *Doustne leki przeciwzakrzepowe*

Jednoczesne stosowanie antybiotyków i warfaryny może nasilać jej działanie przeciwzakrzepowe. Istnieje wiele doniesień o nasilaniu się działania przeciwzakrzepowego doustnych leków przeciwzakrzepowych, w tym warfaryny, u pacjentów otrzymujących jednocześnie leki przeciwbakteryjne. Ryzyko to może zależeć od rodzaju zakażenia, wieku i stanu ogólnego pacjenta, dlatego trudno ocenić

wpływ stosowanego antybiotyku na zwiększenie się wartości międzynarodowego wskaźnika znormalizowanego (INR). Zaleca się częstą kontrolę INR podczas jednoczesnego podawania antybiotyków z lekiem przeciwzakrzepowym i krótko po jego zakończeniu.

## **6. Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

### Ciąża

Nie ma danych dotyczących stosowania meropenemu u kobiet w ciąży lub dane te są ograniczone.

W badaniach na zwierzętach nie wykazano bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Ze względów bezpieczeństwa należy unikać stosowania meropenemu podczas ciąży.

### Karmienie piersią

Zanotowano przenikanie niewielkich ilości meropenemu do mleka ludzkiego. Meropenemu nie należy stosować u kobiet karmiących piersią, chyba że potencjalne korzyści dla matki uzasadniają potencjalne ryzyko dla dziecka.

## **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednak podczas prowadzenia pojazdów lub obsługi maszyn należy wziąć pod uwagę, że po użyciu meropenemu zanotowano bóle głowy, parestezje i napady drgawek.

## **8. Działania niepożądane**

### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W przeglądzie danych dotyczących 5026 zastosowań meropenemu u 4872 pacjentów, najczęściej notowanymi działaniami niepożądanymi związanymi z lekiem były: biegunka (2,3%), wysypka (1,4%), nudności i (lub) wymioty (1,4%) i odczyny zapalne w miejscu podania (1,1%). Najczęściej zgłaszanymi zmianami w wynikach badań laboratoryjnych po zastosowaniu meropenemu były: trombocytoza (1,6%) i zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (1,5-4,3%).

### Zestawione ryzyko wystąpienia działań niepożądanych

Wszystkie działania niepożądane podano w poniższej tabeli zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz częstością: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ) i częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

**Tabela 1**

## **Klasyfikacja układów i narządów**

### **Częstość**

#### **Działanie**

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Niezbyt często

drożdżyca jamy ustnej i pochwy

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Często

trombocytemia

Niezbyt często

eozynofilia, małopłytkowość, leukopenia, neutropenia, agranulocytoza, anemia hemolityczna

Zaburzenia układu odpornościowego

Niezbyt często

obrzęk naczynioruchowy, anafilaksja (patrz punkty 4.3 i 4.4)

Zaburzenia układu nerwowego

Często

ból głowy

Niezbyt często

parestezje

Rzadko

drgawki (patrz punkt 4.4)

Zaburzenia żołądka i jelit

Często

biegunka, wymioty, nudności, ból brzucha

Niezbyt często

zapalenie okrężnicy związane ze stosowaniem antybiotyku (patrz punkt 4.4)

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często

wysypka, świąd

Niezbyt często

pokrzywka, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy

Nieznana

reakcja na lek z wystąpieniem eozynofilii i objawów ogólnych (zespół DRESS)

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często

stan zapalny, ból

Niezbyt często

zakrzepowe zapalenie żył, ból w miejscu podania

Badania diagnostyczne

Często

zwiększenie aktywności aminotransferaz, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi

Niezbyt często

zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi,

zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zwiększenie stężenia mocznika we krwi

Dzieci i młodzież

Meropenem jest wskazany w leczeniu dzieci w wieku powyżej 3 miesięcy. Brak informacji dotyczących zwiększonego ryzyka wystąpienia działań niepożądanych u dzieci w oparciu o ograniczone dostępne dane. Wszystkie otrzymane raporty były spójne z raportami dotyczącymi dorosłych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie

stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C PL-02 222 Warszawa, Tel.: + 48 22 49 21 301; faks: + 48 22 49 21 309; e-mail: ndl@urpl.gov.pl.

## **9. Przedawkowanie**

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek może wystąpić przedawkowanie względne, jeśli dawki nie zmodyfikowano w sposób opisany w punkcie 4.2. Ograniczone doświadczenie z okresu po wprowadzeniu produktu do obrotu wskazuje, że jeśli po przedawkowaniu wystąpią działania niepożądane, odpowiadają one profilowi działań niepożądanych opisanych w punkcie 4.8; mają na ogół niewielkie nasilenie i ustępują po odstawieniu leku lub zmniejszeniu jego dawki. Należy rozważyć leczenie objawowe.

U pacjentów z prawidłową czynnością nerek lek jest szybko wydalany przez nerki. Meropenem i jego metabolit można usunąć z organizmu metodą hemodializy.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **1. Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwbakteryjne do stosowania ogólnego; karbapenemy.

Kod ATC: J01DH02

#### Mechanizm działania

Działanie bakteriobójcze meropenemu polega na hamowaniu syntezy ściany komórkowej bakterii Gram-dodatnich i Gram-ujemnych przez wiązanie się z białkami wiążącymi penicyliny (ang. PBP).

#### **Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne (PK/PD)**

Wykazano, że, podobnie jak w przypadku innych beta-laktamowych leków przeciwbakteryjnych, skuteczność działania meropenemu zależy od czasu, w jakim stężenie leku przekracza minimalne stężenie hamujące ( $T > MIC$ ). W modelach nieklinicznych meropenem wykazywał działanie, gdy jego stężenia przekraczające MIC, określone dla drobnoustrojów wywołujących zakażenie, utrzymywały się w osoczu przez około 40% czasu między kolejnymi dawkami. Takich wartości nie ustalono w warunkach klinicznych.

#### **Mechanizm oporności**

Oporność bakterii na meropenem może wynikać ze: (1) zmniejszonej przepuszczalności błony zewnętrznej bakterii Gram-ujemnych (na skutek zmniejszonego wytwarzania poryn), (2) zmniejszonego powinowactwa do docelowych białek wiążących penicyliny, (3) zwiększonej ekspresji składników pompy usuwającej lek z wnętrza komórki i (4) wytwarzania beta-laktamaz, które mogą hydrolizować karbapenemy.

Na terenie Unii Europejskiej donoszono o występowaniu lokalnych skupisk zakażeń wywołanych bakteriami opornymi na karbapenemy.

Nie ma wynikającej z mechanizmu działania oporności krzyżowej między meropenemem i lekami z grupy chinolonów, aminoglikozydów, makrolidów i tetracyklin. Jednak bakterie mogą wykazywać oporność na więcej niż jedną grupę antybiotyków, jeśli w mechanizmie jej powstania bierze udział brak przepuszczalności i (lub) pompy usuwające lek z wnętrza komórki bakteryjnej.

### Stężenia graniczne

Poniżej przedstawiono wartości graniczne MIC zgodnie z zaleceniami Europejskiej Komisji Testowania Wrażliwości Drobnoustrojów (EUCAST).

### Kliniczne wartości graniczne MIC meropenemu wg EUCAST (2013-02-11, w. 3.1)

#### Drobnoustrój

#### Wrażliwe (S)

(mg/l)

#### Oporne (R)

(mg/l)

*Enterobacteriaceae*

$\leq 2$   
 $> 8$

*Pseudomonas* spp.

$\leq 2$   
 $> 8$

*Acinetobacter* spp.

$\leq 2$   
 $> 8$

*Streptococcus* grupy A, B, C i G

uwaga nr 6

uwaga nr 6

*Streptococcus pneumoniae*<sup>1</sup>

$\leq 2$   
 $> 2$

Paciorkowce grupy *Viridans*<sup>2</sup>

2

2

*Enterococcus* spp.

--

--

*Staphylococcus* spp.

uwaga nr 3

uwaga nr 3

*Haemophilus influenzae*<sup>1,2</sup> i *Moraxella catarrhalis*<sup>2</sup>

≤ 2  
> 2

*Neisseria meningitidis*<sup>2,4</sup>

≤ 0,25  
> 0,25

Bakterie beztlenowe Gram-dodatnie oprócz *Clostridium difficile*

≤ 2  
> 8

Bakterie beztlenowe Gram-ujemne

*Listeria monocytogenes*

≤ 2  
≤ 0,25  
≤ 8  
> 0,25

Stężenia graniczne niezwiązane z żadnym gatunkiem<sup>5</sup>

≤ 2  
> 8

<sup>1</sup> Stężenia graniczne meropenemu dla *Streptococcus pneumoniae* i *Haemophilus influenzae* w zapaleniu opon mózgowo-rdzeniowych wynoszą 0,25/ mg/l (wrażliwość) i 1 mg/l (oporność).

<sup>2</sup> Izolaty, których MIC przekracza wartość graniczną wrażliwości, są bardzo rzadkie lub do tej pory nienotowane. Identyfikację i testy lekowrażliwości takiego wyizolowanego szczepu trzeba powtórzyć i, w razie potwierdzenia wyniku, przesłać ten szczep do laboratorium referencyjnego. Do czasu uzyskania dowodu dotyczącego odpowiedzi klinicznej dla potwierdzonych szczepów, których wartość MIC przekracza aktualną wartość graniczną oporności, należy je zgłaszać jako odporne.

<sup>3</sup> O wrażliwości gronkowców na karbapenemy wnioskuje się na podstawie wrażliwości na cefoksytynę

<sup>4</sup> Stężenia graniczne dotyczą tylko zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych.

<sup>5</sup> Stężenia graniczne niezwiązane z żadnym gatunkiem zostały określone głównie na podstawie danych PK/PD i są niezależne od rozkładu wartości MIC dla poszczególnych gatunków. Stosuje się je dla gatunków nieposiadających konkretnych stężeń granicznych. Niepowiązane z konkretnymi gatunkami stężenia graniczne są oparte na następujących dawkach: stężenia graniczne EUCAST dotyczą meropenemu podawanego dożylnie w czasie 30 minut w dawce 2 g, 3 razy dziennie, co odpowiada najniższej dawce leku. Dawka 2 x 3 g dziennie była brana pod uwagę w przypadku ostrych zakażeń oraz przy ustalaniu stężenia granicznego I/R.

<sup>6</sup> Wrażliwość *streptococcus* grupy A, B, C i G na antybiotyki beta-laktamowe wnioskuje się na podstawie wrażliwości na penicylinę.

-- = Nie zaleca się badania wrażliwości, gdyż leczenie tym produktem leczniczym zakażeń wywołanych tymi gatunkami bakterii jest niecelowe. Izolaty mogą być notowane jako R bez przeprowadzenia wcześniejszych badań.

Występowanie oporności nabytej może wykazywać zróżnicowanie geograficzne i czasowe w przypadku niektórych gatunków; wskazane jest uzyskanie informacji lokalnych, w szczególności przy leczeniu zakażeń ciężkich. Zależnie od potrzeb należy uzyskać poradę eksperta w przypadku, gdy lokalne występowanie oporności powoduje, że użyteczność produktu w niektórych co najmniej zakażeniach jest wątpliwa.

Listę niżej wymienionych patogenów utworzono na podstawie doświadczenia klinicznego i wytycznych terapeutycznych.

### **Szczepy zwykle wrażliwe**

#### Bakterie tlenowe Gram-dodatnie

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

*Staphylococcus aureus* (wrażliwe na metycylinę)<sup>t</sup>

*Staphylococcus* spp. (wrażliwe na metycylinę), w tym *Staphylococcus epidermidis*

*Streptococcus agalactiae* (grupa B)

Grupa *Streptococcus milleri* (*S. anginosus*, *S. constellatus* i *S. intermedius*)

*Streptococcus pneumoniae*

*Streptococcus pyogenes* (grupa A)

#### Bakterie tlenowe Gram-ujemne

*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*

#### Bakterie beztlenowe Gram-dodatnie

*Clostridium perfringens*

*Peptoniphilus asaccharolyticus*

*Peptostreptococcus* spp. (w tym *P. micros*, *P. anaerobius*, *P. magnus*)

#### Bakterie beztlenowe Gram-ujemne

*Bacteroides caccae*

Grupa *Bacteroides fragilis*

*Prevotella bivia*

*Prevotella disiens*

### **Gatunki, w przypadku których może występować oporność nabyta**

### Bakterie tlenowe Gram-dodatnie

*Enterococcus faecium*<sup>§†</sup>

### Bakterie tlenowe Gram-ujemne

Gatunki *Acinetobacter*

*Burkholderia cepacia*

*Pseudomonas aeruginosa*

### **Organizmy o oporności wrodzonej**

### Bakterie tlenowe Gram-ujemne

*Stenotrophomonas maltophilia*

Gatunki *Legionella*

### **Inne drobnoustroje**

*Chlamydophila pneumoniae*

*Chlamydophila psittaci*

*Coxiella burnetii*

*Mycoplasma pneumoniae*

<sup>§</sup> Gatunki, które wykazują naturalną pośrednią wrażliwość

<sup>£</sup> Wszystkie gronkowce odporne na metycylinę są odporne na meropenem

<sup>†</sup> Oporność  $\geq 50\%$  w co najmniej jednym kraju UE

Nosaczna i melioidoza: zastosowanie meropenemu u ludzi jest oparte na danych dotyczących wrażliwości *B.mallei* i *B. Pseudomallei* w badaniach *in vitro* przeprowadzonych na ograniczonych zasobach ludzkich. Lekarze prowadzący powinni odnieść się do krajowych/międzynarodowych dokumentów zawierających wytyczne terapeutyczne dotyczące leczenia nosaczyny i melioidozy.

## **2. Właściwości farmakokinetyczne**

### **Wchłanianie**

U zdrowych osób średni okres półtrwania w osoczu wynosi około 1 godziny, średnia objętość dystrybucji około 0,25 l/kg (11-27 l) i średni klirens 287 ml/min dla dawki 250 mg, zmniejszający się do 205 ml/min dla dawki 2 g. Po podaniu dawek 500 mg, 1000 mg i 2000 mg w 30-minutowej infuzji średnie wartości  $C_{max}$  wynoszą, odpowiednio, około 23, 49 i 115 µg/ml, a odpowiadające im wartości AUC 39,3; 62,3 i 153 µg·h/ml. Po podaniu dawek 500 mg i 1000 mg w infuzji trwającej 5 minut wartości  $C_{max}$  wynoszą 52 i 112 µg/ml. Wielokrotne podawanie meropenemu osobom z prawidłową czynnością nerek w odstępach 8 godzin nie powoduje kumulacji leku.

Badanie u 12 pacjentów, którym po zabiegach chirurgicznych z powodu zakażenia w obrębie jamy brzusznej podawano meropenem w dawce 1000 mg co 8 godzin, wykazało porównywalne wartości  $C_{max}$  i okresu półtrwania z wartościami u osób zdrowych, ale większą objętość dystrybucji (27 l).

### Dystrybucja

Średnie wiązanie meropenemu z białkami osocza wynosi około 2% i jest niezależne od stężenia. Po szybkim podaniu (trwającym 5 minut lub krócej) farmakokinetyka przebiega dwuwykładniczo, ale jest to dużo mniej widoczne po 30-minutowej infuzji.

Wykazano, że meropenem dobrze przenika do różnych płynów i tkanek, w tym płuc, wydzieliny oskrzelowej, żółci, płynu mózgowo-rdzeniowego, tkanek żeńskich narządów płciowych, skóry, powięzi, mięśni i wysięku do jamy otrzewnej.

### Biotransformacja

Meropenem jest metabolizowany w procesie hydrolizy pierścienia beta-laktamowego, z wytworzeniem nieczynnego mikrobiologicznie metabolitu. W warunkach *in vitro* meropenem wykazuje mniejszą niż imipemen wrażliwość na hydrolizę przez ludzką dehydropeptydazę-I (DHP-I), dlatego nie jest konieczne jednoczesne stosowanie inhibitora DHP-I.

### Wydalanie

Meropenem jest wydalany głównie przez nerki w niezmienionej postaci. Około 70% (50-75%) podanej dawki wydalone jest w niezmienionej postaci w ciągu 12 godzin, a kolejne 28% w postaci mikrobiologicznie nieczynnego metabolitu. Wydalenie z kałem stanowi tylko około 2% podanej dawki. Zmierzony klirens nerkowy i wpływ probenecydu wskazuje, że meropenem podlega zarówno przesączaniu kłębuszkowemu, jak i wydzielaniu w kanalikach nerkowych.

### **Niewydolność nerek**

Zaburzenia czynności nerek powodują zwiększenie wartości AUC w osoczu i wydłużenie okresu półtrwania meropenemu. Wartość AUC zwiększała się 2,4-krotnie u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (CrCl 33-74 ml/min), 5-krotnie u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami (CrCl 4-23 ml/min) i 10-krotnie u pacjentów poddawanych hemodializie (CrCl < 2 ml/min) w porównaniu z osobami z prawidłową czynnością nerek (CrCl > 80 ml/min). Wartość AUC dla nieczynnego mikrobiologicznie metabolitu z otwartym pierścieniem była także znacząco zwiększona u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Zaleca się modyfikację dawki u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.2).

Meropenem jest usuwany metodą hemodializy, a klirens podczas hemodializy jest około 4-krotnie większy niż u pacjentów z bezmoczem.

### **Niewydolność wątroby**

Badanie przeprowadzone u pacjentów z poalkoholową marskością wątroby wykazało brak wpływu choroby wątroby na farmakokinetykę meropenemu po podaniu dawek wielokrotnych.

### **Dorośli pacjenci**

Badania przeprowadzone u osób chorych nie wykazały znaczących różnic w farmakokinetyce w porównaniu z osobami zdrowymi z równoważną czynnością nerek. W modelu populacyjnym opracowanym na podstawie danych od 79 pacjentów z zakażeniem w obrębie jamy brzusznej lub zapaleniem płuc wykazano zależność objętości centralnego kompartmentu od masy ciała, a klirensu od klirensu kreatyniny i wieku.

### **Dzieci**

Badania farmakokinetyki u niemowląt i dzieci z zakażeniem wykazały, że wartości  $C_{max}$  po podaniu meropenemu w dawkach 10, 20 i 40 mg/kg mc. były zbliżone do wartości u dorosłych po podaniu dawek, odpowiednio, 500, 1000 i 2000 mg. Porównanie wykazało zgodność danych farmakokinetycznych w zakresie dawek i okresów półtrwania z danymi obserwowanymi u dorosłych, z wyjątkiem najmłodszych dzieci (w wieku < 6 miesięcy, u których  $t_{1/2}$  wynosi 1,6 godziny). Średni klirens meropenemu wynosił 5,8 ml/min/kg mc. (6-12 lat), 6,2 ml/min/kg mc. (2-5 lat), 5,3 ml/min/kg mc. (6-23 miesięcy) i 4,3 ml/min/kg mc. (2-5 miesięcy). Około 60% dawki jest wydalone w moczu w ciągu 12 godzin w postaci meropenemu, a następne 12% w postaci metabolitu. Stężenie meropenemu w płynie mózgowo-rdzeniowym u dzieci z zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych stanowi około 20% stężenia w osoczu, jednak istnieje znacząca zmienność osobnicza.

Farmakokinetyka meropenemu u noworodków wymagających leczenia przeciwwakacyjnego wykazywała większy klirens u noworodków w starszym wieku chronologicznym lub ciążowym, z ogólnym średnim okresem półtrwania wynoszącym 2,9 godziny. Symulacja Monte Carlo przeprowadzona w oparciu o populacyjny model farmakokinetyczny wykazała, że podawanie dawki 20 mg/kg mc. co 8 godzin zapewniało utrzymywanie się stężenia meropenemu powyżej wartości MIC określonych dla *P. aeruginosa* przez ponad 60% czasu ( $T > MIC$ ) między kolejnymi dawkami u 95% wcześniaków i u 91% noworodków urodzonych o czasie.

### **Pacjenci w podeszłym wieku**

Badania farmakokinetyki u zdrowych osób w podeszłym wieku (65-80 lat) wykazały zmniejszenie klirensu osocznego, co korelowało ze związanym z wiekiem zmniejszeniem klirensu kreatyniny, i mniejszą redukcję klirensu pozanerkowego. Zmiana dawki u pacjentów w podeszłym wieku nie jest konieczna poza przypadkami umiarkowanych lub ciężkich zaburzeń czynności nerek (patrz punkt 4.2).

### **3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Badania na zwierzętach wskazują, że meropenem jest dobrze tolerowany przez nerki. Histologicznie dowiedzione uszkodzenie kanalików nerkowych obserwowano u myszy i psów jedynie po jednorazowym podaniu dawek  $\geq 2000$  mg/kg mc. oraz w badaniu u małp otrzymujących dawkę 500 mg/kg mc. przez 7 dni.

Meropenem jest na ogół dobrze tolerowany przez ośrodkowy układ nerwowy. Działanie na OUN obserwowano w badaniach toksyczności ostrej u gryzoni po podaniu dawek przekraczających 1000 mg/kg mc.

Wartość  $LD_{50}$  meropenemu u gryzoni po podaniu dożylnym jest większa niż 2000 mg/kg mc.

W trwających do 6 miesięcy badaniach z dawkami wielokrotnymi meropenemu obserwowano tylko niewielkie zmiany, w tym zmniejszenie parametrów czerwonych krwinek u psów.

W konwencjonalnych badaniach na szczurach po podaniu dawek do 750 mg/kg mc. i na małpach po podaniu dawek do 360 mg/kg mc. nie dowiedziono ani działania mutagennego ani toksycznego wpływu na reprodukcję, w tym działania teratogennego.

Nie stwierdzono zwiększonej wrażliwości na meropenem młodych zwierząt w porównaniu z osobnikami dorosłymi. Produkt leczniczy w postaci dożylny był dobrze tolerowany przez zwierzęta.

W badaniach na zwierzętach meropenem i jego jedyny metabolit miały podobny profil toksyczności.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **1. Wykaz substancji pomocniczych**

Sodu węglan bezwodny

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

### **6.3 Okres ważności**

4 lata

Po rozpuszczeniu:

Podanie dożylne w bolusie

Roztwór do podania dożylnego w bolusie jest przygotowywany przez rozpuszczenie odpowiednio Meropenemu 1 g i 500 mg w 20 ml i 10 ml wody do wstrzykiwań. Pod względem chemicznym i fizycznym roztwór do podania dożylnego w bolusie zachowuje stabilność przez godzinę w temperaturze do 25°C lub przechowywany w lodówce (2-8°C). Z punktu widzenia mikrobiologii, o ile metoda otwarcia/rozpuszczenia/rozcieńczenia wyklucza ryzyko skażenia mikrobiologicznego, produktu należy użyć natychmiast. Jeśli roztwór nie zostanie zużyty natychmiast, za czas jego przechowywania i warunki do momentu zużycia jest odpowiedzialna osoba podająca lek.

### **Podawanie dożylne przez infuzję**

Roztwór do infuzji jest przygotowywany przez rozpuszczenie produktu leczniczego w 0,9% roztworze chlorku sodu do infuzji lub w 5 % roztworze dekstrozy do infuzji w celu osiągnięcia końcowego stężenia wynoszącego 1 do 20 mg/ml. Pod względem chemicznym i fizycznym roztwór 0,9% chlorku sodu do podania dożylnego przez infuzję zachowuje stabilność przez godzinę w temperaturze do 25°C lub przechowywany w lodówce (2-8°C). Z punktu widzenia mikrobiologii, o ile metoda otwarcia/rozpuszczenia/rozcieńczenia wyklucza ryzyko skażenia mikrobiologicznego, produktu należy użyć natychmiast. Jeśli roztwór nie zostanie zużyty natychmiast, za czas jego przechowywania i warunki do momentu zużycia jest odpowiedzialna osoba podająca lek. Przygotowanego roztworu produktu leczniczego w 5% roztworze dekstrozy należy użyć natychmiast. Przygotowanego roztworu nie należy zamrażać.

### **4. Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

Nie przechowywać w lodówce ani nie zamrażać przygotowanego roztworu.

Warunki przechowywania rozpuszczonego/rozcieńczonego produktu, patrz punkt 6.3.

## **5. Rodzaj i zawartość opakowania**

Meropenem Noridem, 500 mg,:

674 mg proszku w fiolkach o pojemności 20 ml ze szkła typu III, z korkiem z gumy bromobutyłowej (typu I) i aluminiowym wieczkiem z plastikową osłoną w kształcie klapki.

Meropenem Noridem, 1 g,:

1348 mg proszku w fiolkach o pojemności 30 ml ze szkła typu III, z korkiem z gumy bromobutyłowej (typu I) i aluminiowym wieczkiem z plastikową osłoną w kształcie klapki.

Produkt leczniczy dostępny jest w opakowaniach zawierających 1 lub 10 fiolek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

## **6. Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

### Wstrzyknięcie

W celu podania meropenemu w szybkim wstrzyknięciu dożylnym należy rozpuścić proszek w jałowej wodzie do wstrzykiwań jak podano poniżej:

Dawka meropenemu	Ilość „wody do wstrzykiwań” potrzebnej do rozcieńczenia
500 mg	10 ml
1 g	20 ml
1,5 g	30 ml
2 g	40 ml

Zapewnia to maksymalne stężenie 50 mg/ml. Rozpuszczone roztwory są bezbarwne do żółtych.

### Infuzja

W celu podania meropenemu w infuzji dożylnej proszek można rozpuścić bezpośrednio w 0,9% roztworze chlorku sodu lub 5% roztworze dekstrozy do infuzji.

Każda fiołka przeznaczona jest wyłącznie do jednorazowego użycia.

W trakcie przygotowywania roztworu oraz jego podawania należy zachować standardowe warunki aseptyki.

Przed użyciem roztwór należy wstrząsnąć.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Rozpuszczony roztwór jest przezroczysty, bezbarwny do bladożółtego i nie zawiera widocznych zanieczyszczeń.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA  
DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Noridem Enterprises Ltd  
Evagorou & Makariou,  
Mitsi Building 3, Office 115  
1065 Nicosia, Cypr

**8. NUMER (-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

500mg: 20693  
1g: 20694

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE  
DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

2012-10-26

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU  
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

2017-01-18