

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Meronem 500 mg, prášek pro přípravu injekčního roztoku nebo infuzního roztoku  
Meronem 1 g, prášek pro přípravu injekčního roztoku nebo infuzního roztoku

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Meronem 500 mg.

Jedna lahvička obsahuje meropenemum trihydricum odpovídající 500 mg bezvodého meropenemu.

Meronem 1 g.

Jedna lahvička obsahuje meropenemum trihydricum odpovídající 1 g bezvodého meropenemu.

Pomocné látky:

Jedna 500 mg lahvička obsahuje 104 mg uhličitanu sodného odpovídající asi 2,0 mEq sodíku (asi 45 mg).

Jedna 1 g lahvička obsahuje 208 mg uhličitanu sodného odpovídající asi 4,0 mEq sodíku (asi 90 mg).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro přípravu injekčního roztoku nebo infuzního roztoku.

Bílý až světle žlutý prášek.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

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

- pneumonie, včetně získané komunitní pneumonie a nozokomiální pneumonie.
- broncho-pulmonální infekce u cystické fibrózy.
- komplikované infekce močových cest.
- komplikované nitrobřišní infekce.
- intrapartální a postpartální infekce
- komplikované infekce kůže a měkkých tkání.
- akutní bakteriální meningitida.

Meronem 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

Tabulky uvedené níže poskytují obecná doporučení pro dávkování.

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

Při léčbě některých typů infekcí, např. zvláště nozokomiálních infekcí vyvolaných *Pseudomonas aeruginosa* nebo *Acinetobacter spp.*, 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).

#### Dospělí a dospívající

Infekce	Dávka podaná každých 8 hodin
Pneumonie včetně získané komunitní pneumonie a nozokomiální pneumonie	500 mg nebo 1 g
Bronchopulmonální infekce u cystické fibrózy	2 g
Komplikované infekce močových cest	500 mg nebo 1 g
Komplikované nitrobršišní infekce	500 mg nebo 1 g
Gynekologické infekce 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

Meronem 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.

#### Renální insuficience

U dospělých a dospívajících s clearance kreatininu nižší než 51 ml/min by měla 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

Meronem je odstraňován hemodialýzou a hemofiltrací. Požadovaná dávka by měla být podána po ukončení hemodialyzačního cyklu.

Není k dispozici doporučené dávkování pro pacienty na peritoneální dialýze.

#### Hepatická insuficience

U pacientů s poškozením jater není nutná úprava dávkování (viz bod 4.4).

#### Dávkování u starších pacientů

U starších pacientů s normální funkcí ledvin nebo clearance kreatininu vyšší než 50 ml/min není nutná úprava dávkování.

### Pediatrická populace

#### *Novorozenci a kojenci ve věku do 3 měsíců*

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

#### *Děti od 3 měsíců do 11 let a do 50 kg tělesné hmotnosti*

Doporučené dávkovací režimy jsou uvedeny v tabulce níže:

Infekce	Dávka podaná každých 8 hodin
Pneumonie včetně získané komunitní pneumonie a nozokomiální pneumonie	10 nebo 20 mg/kg
Bronchopulmonální infekce u cystické fibrózy	40 mg/kg
Komplikované infekce močových cest	10 nebo 20 mg/kg
Komplikované nitrobřišní 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 hmotností nad 50 kg*

Stejná dávka jako u dospělých.

Nejsou žádné zkušenosti u dětí s poškozením ledvin.

Meronem 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.

### **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku.

Hypersenzitivita na jiné karbapenemy.

Závažná hypersenzitivita (např. anafylaktická reakce, těžké 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.

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 těžká alergická reakce, je nutné přerušit podávání přípravku a zahájit odpovídající léčbu.

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 *Clostridium difficile*. Neměla by být podávána léčiva, která inhibují střevní peristaltiku.

V průběhu léčby karbapenemy, včetně meropenemu, byly občas hlášeny křeče (viz bod 4.8).

Vzhledem k riziku hepatální toxicity (hepatální 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).

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

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

Meronem obsahuje sodík.

Meronem 500 mg: tento přípravek obsahuje asi 2,0 mEq sodíku v dávce 500 mg, což je třeba brát v úvahu u pacientů na kontrolované sodíkové dietě.

Meronem 1,0 g: Tento přípravek obsahuje asi 4,0 mEq sodíku v dávce 1,0 g, což je třeba brát v úvahu u pacientů na kontrolované sodíkové dietě.

#### **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 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.

#### 4.6 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*

Není známo, zda se meropenem vylučuje do mateřského mléka u lidí. Meropenem lze stanovit ve velmi nízkých koncentracích v mateřském mléce u zvířat. S ohledem na přínos léčby pro ženu musí být učiněno rozhodnutí, zda přerušit kojení nebo přerušit/neindikovat léčbu meropenemem.

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

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje nebyly provedeny.

#### 4.8 Nežádoucí účinky

Z hodnocení u 4872 pacientů s celkem 5026 léčebnými kúrami meropenemem byly nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky vztahujícími se k meropenemu průjem (2,3 %), rash (1,4 %), nauzea/zvracení (1,4 %) a zánět v místě aplikace přípravku (1,1 %). Nejčastěji hlášeným laboratorně zjištěným nežádoucím účinkem vztahujícím se k léčbě meropenemem byla trombocytóza (1,6 %) a zvýšení hladin jaterních enzymů (1,5-4,3 %).

Nežádoucí účinky uvedené v tabulce s frekvencí „není známo“ nebyly pozorovány u 2367 pacientů, kteří byli zařazeni do předregistračních klinických studií s intravenózním a intramuskulárním podáním meropenemu, ale byly hlášeny pouze v peregistračním období.

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

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

Tabulka 1

<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	eosinofilie, trombocytopenie, leukopenie, neutropenie
Poruchy imunitního systému	Není známo	agranulocytóza, hemolytická anémie
	Není známo	angioedém, anafylaxe (viz body 4.3 a 4.4)
Poruchy nervového systému	Časté	bolest hlavy
	Méně časté	parestázie
	Vzácné	křeče (viz bod 4.4)

<b>Třída orgánových systémů</b>	<b>Frekvence</b>	<b>Příhoda</b>
Gastrointestinální poruchy	Časté	průjem, zvracení, nauzea, bolest břicha
	Není známo	kolitida související s použitím antibiotika (viz bod 4.4)
Poruchy jater a žlučových cest	Časté	zvýšené hladiny transamináz, alkalické fosfatázy a laktát dehydrogenázy v krvi
	Méně časté	zvýšená koncentrace bilirubinu v krvi
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Časté	rash, svědění
	Méně časté	kopřivka
	Není známo	toxická nekrolýza epidermis, Stevens Johnsonův syndrom, erytema multiforme
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
	Není známo	bolest v místě aplikace

#### 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 zkušenosti z peregistračního období ukazují, že pokud se objeví nežádoucí účinky po předávkování, odpovídají profilu nežádoucích účinků popsanému v bodě 4.8, jsou obvykle mírné a ustupují při přerušení léčby nebo snížení dávky. Je nutné uvažovat o symptomatické léčbě.

U lidí s normální funkcí ledvin dochází k rychlé eliminaci.

Meropenem a jeho metabolit lze odstranit hemodialýzou.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antibakteriální látky se systémovým účinkem, karbapenemy, ATC kód: J01DH02

#### Mechanismus účinku

Meropenem snadno penetruje do Gram negativních i Gram pozitivních bakterií a inhibuje syntézu bakteriální stěny vazbou na proteiny vázající penicilin (PBP).

#### Farmakokinetické/farmakodynamické (PK/PD) vztahy

Podobně jako u jiných betalaktamových 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 Gram negativních bakterií (v důsledku snížené syntézy purinů); (2) snížené afinity k cílovým PBP; (3) zvýšené exprese komponent efluxních pump a (4) tvorby betalaktamáz, 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

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

### Klinické hraniční hodnoty MIC pro meropenem podle EUCAST (2009-06-05, v 3.1)

Organismus	citlivé (S) (mg/l)	rezistentní (R) (mg/l)
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 2	> 8
<i>Pseudomonas</i>	≤ 2	> 8
<i>Acetivobacter</i>	≤ 2	> 8
<i>Streptococcus</i> skupiny A, B, C, G	≤ 2	> 2
<i>Streptococcus pneumoniae</i> <sup>1</sup>	≤ 2	> 2
Další streptokoky	2	2
<i>Enterococcus</i>	--	--
<i>Staphylococcus</i> <sup>2</sup>	Poznámka 3	Poznámka 3
<i>Haemophilus influenzae</i> <sup>1</sup> a <i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 2	> 2
<i>Neisseria meningitidis</i> <sup>2,4</sup>	≤ 0,25	> 0,25
Gram-pozitivní anaerobní mikroorganismy	≤ 2	> 8
Gram-negativní anaerobní mikroorganismy	≤ 2	> 8
Hraniční hodnoty nezávislé na druhu <sup>5</sup>	≤ 2	> 8

<sup>1</sup> Hraniční hodnoty pro meropenem pro *Streptococcus pneumoniae* a *Haemophilus influenzae* u meningitidy jsou 0,25/1 mg/l

<sup>2</sup> Kmeny s hodnotou MIC nad S/I hraniční hodnotou jsou vzácné a 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 MIC nad hraniční hodnotou pro rezistenci (proloženě), měly by být hlášeny jako rezistentní.

<sup>3</sup> Citlivost stafylokoků k meropenemu je odvozována od citlivosti k methicilinu.

<sup>4</sup> Hraniční hodnoty meropenemu pro *Neisseria meningitidis* je vztažena pouze k meningitidě.

<sup>5</sup> Hraniční hodnoty byly určeny především z hodnot PK/PD a jsou nezávislé na distribuci MIC určitých druhů. Jsou určeny pro druhy, kterým nebyla přiřazena druhově specifická hraniční hodnota a nikoliv pro druhy, kde se nedoporučuje provádět test citlivosti.

-- = Nedoporučuje se provádět test citlivosti, neboť druh není vhodným cílem pro léčbu léčivým přípravkem.

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

Gram pozitivní aerobní mikroorganismy

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

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

Gram negativní 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*

Gram pozitivní anaerobní mikroorganismy

*Clostridium perfringens*

*Peptoniphilus asaccharolyticus*

rod *Peptostreptococcus* (včetně *P. micros*, *P. anaerobius*, *P. magnus*)

Gram negativní anaerobní mikroorganismy

*Bacteroides caccae*

*Bacteroides fragilis* skupina

*Prevotella bivia*

*Prevotella disiens*

Druhy, u kterých může být problémem získaná rezistence

Gram pozitivní aerobní mikroorganismy

*Enterococcus faecium*<sup>s†</sup>

Gram negativní aerobní mikroorganismy

rod *Acinetobacter*

*Burkholderia cepacia*

*Pseudomonas aeruginosa*

Mikroorganismy s vnitřní rezistencí

Gram negativní aearobní mikroorganismy

*Stenotrophomonas maltophilia*

rod *Legionella*

Jiné mikroorganismy

*Chlamydophila pneumoniae*

*Chlamydophila 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.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Průměrný plazmatický poločas u zdravých jedinců je přibližně 1 hodina, průměrný distribuční objem je přibližně 0,25 l/kg (11-27 l) a průměrná clearance je 287 ml/min při dávce 250 mg a klesá na 205 ml/min při dávce 2 g. Po podání dávek 500, 1000 a 2000 mg jako infuze po dobu 30 minut jsou průměrné hodnoty C<sub>max</sub> 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<sub>max</sub> 52 a 112 µg/ml po podání dávek 500 mg, resp. 1000 mg. Při podávání opakovaných dávek po 8 hodinách nedochází u jedinců s normální funkcí ledvin ke kumulaci meropenemu.

Studie se 12 pacienty, kterým byl po chirurgickém zákroku podáván meropenem 1000 mg každých 8 hodin pro nitrobřišní infekce, ukázala, že hodnoty C<sub>max</sub> 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 několika tělesných tekutin a tkání: plíce, bronchiální sekret, žluč, cerebrospinální tekutina, gynekologické tkáně, kůže, fascie, svaly a peritoneální exsudát.

### Metabolismus

Meropenem je metabolizován hydrolyzou betalaktamového 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.

### Vylučování

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.

### 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 nitrobrišní infekcí nebo pneumonií prokázal závislost centrálního objemu na tělesné hmotnosti a clearance na clearance kreatininu a věku.

#### Děti

Farmakokinetika u malých dětí a dětí s infekcí v dávkách 10, 20 a 40 mg/kg ukázala, že hodnoty  $C_{max}$  se blíží hodnotám u dospělých po podání dávek 500, 1000 resp. 2000 mg. Srovnání prokázalo konzistentní farmakokinetiku mezi dávkami a poločasy obdobně jako u dospělých s výjimkou nejmenších dětí (< 6 měsíců,  $t_{1/2}$  1,6 h). Průměrné hodnoty clearance meropenemu byly 5,8 ml/min/kg (6-12 let), 6,2 ml/min/kg (2-5 let), 5,3 ml/min/kg (6-23 měsíců) a 4,3 ml/min/kg (2-5 měsíců). Asi 60 % dávky se v průběhu 12 hodin vyloučí do moči jako meropenem a dalších 12 % jako metabolit. Koncentrace meropenemu v CSF u dětí s meningitidou jsou asi 20 % aktuální koncentrace v plazmě, i když existuje významná interindividuální variabilita.

Farmakokinetika meropenemu u novorozenců, u kterých byla nutná protiinfekční léčba vykazuje vyšší clearance u novorozenců s vyšším časovým nebo gestačním věkem a celkový průměrný poločas 2,9 hodiny. Simulace Monte-Carlo založená na populačním farmakokinetickém modelu ukázala, že při dávkování 20 mg/kg každých 8 hodin je dosaženo 60 %  $T > MIC$  pro *P. aeruginosa* u 95 % předčasně narozených novorozenců a u 91 % novorozenců narozených v termínu.

#### Starší pacienti

Farmakokinetické studie u zdravých starších lidí (65-80 let) ukázaly snížení plazmatické clearance, která korelovala se snížením clearance kreatininu závislé na věku a menším snížením extrarenální clearance. U starších pacientů není nutná úprava dávkování kromě případů středně 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 2000 mg/kg a vyšších po jednorázovém podání a u opic při dávkování 500 mg/kg v 7denní studii.

Meropenem je všeobecně dobře tolerován centrálním nervovým systémem. Účinky byly pozorovány ve studiích na akutní toxicitu u hlodavců v dávkách vyšších než 1000 mg/kg.

Intravenózní  $LD_{50}$  meropenemu u hlodavců je vyšší než 2000 mg/kg.

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

Nebylo 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.

V předběžné studii u opic byl získán důkaz o zvýšeném počtu potratů při dávce 500 mg/kg.

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

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

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Meronem 500 mg: bezvodý uhličitan sodný  
Meronem 1 g: bezvodý 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**

4 roky

#### **Intravenózní bolusová injekce**

Roztok pro bolusovou injekci se připraví rekonstitucí přípravku Meronem ve vodě na injekci na konečnou koncentraci 50 mg/ml.

Chemická a fyzikální stabilita přípravku připraveného roztoku pro bolusovou injekci je 3 hodiny za kontrolované pokojové teploty (15-25°C).

Z mikrobiologického hlediska, pokud není při otevření /rekonstituci/ředění přípravku vyloučeno riziko mikrobiální kontaminace, je třeba roztok použít ihned.

Pokud není roztok použit ihned, jsou podmínky a čas uchovávání na zodpovědnosti uživatele.

#### **Intravenózní infuze**

Roztok pro intravenózní infuzi se připraví rekonstitucí přípravku Meronem v 0,9% infuzního roztoku chloridu sodného nebo 5% roztoku glukosy na injekci na konečnou koncentraci 1 až 20 mg/ml.

Chemická a fyzikální stabilita přípravku připraveného roztoku pro infuzi za použití 0,9% infuzního roztoku chloridu sodného je 6 hodin za kontrolované pokojové teploty (15-25°C) nebo 24 hodin při teplotě 2-8°C. Pokud je připravený roztok uchováván v chladničce, musí být použit v průběhu 2 hodin po vyjmutí z chladničky.

Z mikrobiologického hlediska, pokud není při otevření /rekonstituci/ředění přípravku vyloučeno riziko mikrobiální kontaminace, je třeba roztok použít ihned. Pokud není roztok použit ihned, jsou podmínky a čas uchovávání na zodpovědnosti uživatele.

Rekonstituovaný roztok přípravku Meronem za použití 5% roztoku glukosy na injekci se musí použít ihned, tj. během 1 hodiny po rekonstituci.

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

Uchovávejte při teplotě do 30°C.

Rekonstituovaný roztok chraňte před mrazem.

#### **6.5 Druh obalu a velikost balení**

Meronem 500 mg:

674 mg prášku v 20 ml skleněné lahvičce typu I s šedou halobutylovou pryžovou zátkou s hliníkovým uzávěrem.

Meronem 1 g:

1348 mg prášku v 30 ml skleněné lahvičce typu I s šedou halobutylovou pryžovou zátkou s hliníkovým uzávěrem.

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

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

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

##### Injekční roztok

Meronem určený pro intravenózní injekci by měl být rekonstituován za použití sterilní vody na injekci.

##### Infuzní roztok

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

Lahvička je pro jedno použití.

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

Před použitím je třeba roztok protřepat.

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

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

AstraZeneca UK Limited.  
2 Kingdom Street  
London W2 6BD  
Velká Británie

### **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

Meronem 500 mg: 15/770/95-A/C

Meronek 1 g: 15/770/95-B/C

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

11.10.1995/8.9.2010

**10. DATUM REVIZE TEXTU**

7.4.2011