

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

ARCHIFAR 500 mg prášek pro injekční/infuzní roztok

ARCHIFAR 1 g prášek pro injekční/infuzní roztok

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

ARCHIFAR 500 mg: Jedna injekční lahvička obsahuje 500 mg meropenemu (jako trihydrát meropenemu).

ARCHIFAR 1 g: Jedna injekční lahvička obsahuje 1 g meropenemu (jako trihydrát meropenemu).

#### Pomocné látky se známým účinkem

ARCHIFAR 500 mg: Jedna injekční lahvička obsahuje 104 mg uhličitanu sodného odpovídající asi 2,0 mmol sodíku (asi 46 mg).

ARCHIFAR 1 g: Jedna injekční lahvička obsahuje 208 mg uhličitanu sodného odpovídající asi 4,0 mmol sodíku (asi 92 mg).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro injekční/infuzní roztok

Bílý až světle žlutý prášek

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

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

- závažná pneumonie, včetně nozokomiální a ventilátorové pneumonie
- bronchopulmonální infekce u cystické fibrózy
- komplikované infekce močových cest
- komplikované nitrobřišní infekce
- intrapartální a postpartální infekce
- komplikované infekce kůže a měkkých tkání
- akutní bakteriální meningitida

ARCHIFAR lze použít ke komplexní léčbě pacientů s febrilní neutropenií při podezření na bakteriální infekci.

Léčba pacientů s bakteriemií, která se objeví v souvislosti s infekcemi uvedenými výše nebo existuje podezření na takovou souvislost.

Je nutné brát v úvahu oficiální doporučení o vhodném použití antibakteriálních látek.

## 4.2 Dávkování a způsob podání

### Dávkování

Tabulky uvedené níže poskytují obecná doporučení pro dávkování.

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

Při léčbě některých typů infekcí, např. infekcí vyvolaných méně citlivými bakteriálními kmeny (např. *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp.) nebo velmi závažných infekcí, může být zvláště vhodná dávka až 2 g třikrát denně u dospělých a dospívajících a dávka až 40 mg/kg třikrát denně u dětí.

Při stanovování dávek k léčbě pacientů s poruchou funkce ledvin je nutná pečlivá rozvaha (viz níže).

### Dospělí a dospívající

<b>Infekce</b>	<b>Dávka podaná každých 8 hodin</b>
Závažná pneumonie včetně nozokomiální a ventilátorové	500 mg nebo 1 g
Bronchopulmonální infekce u cystické fibrózy	2 g
Komplikované infekce močových cest	500 mg nebo 1 g
Komplikované nitrobrříšní infekce	500 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 pacientů s febrilní neutropenií	1 g

ARCHIFAR 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.

<b>Clearance kreatininu (ml/min)</b>	<b>Dávka (na základě jednotkové dávky 500 mg nebo 1 g nebo 2 g, viz tabulka výše)</b>	<b>Frekvence</b>
26–50	Jedna jednotková dávka	každých 12 hodin
10–25	Polovina jednotkové dávky	každých 12 hodin
<10	Polovina jednotkové dávky	každých 24 hodin

Meropenem je odstraňován hemodialýzou a hemofiltrací. Požadovaná dávka má být podána po ukončení hemodialyzačního cyklu.

Není k dispozici doporučené dávkování pro pacienty na peritoneální dialýze.

### Porucha funkce jater

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

### Dávkování u starších pacientů

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

### Pediatrická populace

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

U novorozenců a kojenců ve věku do 3 měsíců 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:

<b>Infekce</b>	<b>Dávka podaná každých 8 hodin</b>
Závažná pneumonie včetně nozokomiální a ventilátorové	10 nebo 20 mg/kg
Bronchopulmonální infekce u cystické fibrózy	40 mg/kg
Komplikované infekce močových cest	10 nebo 20 mg/kg
Komplikované nitrobršni infekce	10 nebo 20 mg/kg
Komplikované infekce kůže a měkkých tkání	10 nebo 20 mg/kg
Akutní bakteriální meningitida	40 mg/kg
Komplexní léčba pacientů s febrilní neutropenií	20 mg/kg

#### Děti s tělesnou hmotností nad 50 kg

Stejná dávka jako u dospělých.

Nejsou žádné zkušenosti u dětí s poruchou funkce ledvin.

### Způsob podání

ARCHIFAR 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 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 uvedenou v bodě 6.1
- Hypersenzitivita na jiné karbapenemy
- Závažná hypersenzitivita (např. anafylaktická reakce, těžké kožní reakce) na jiná beta-laktamová antibiotika (např. peniciliny nebo cefalosporiny)

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

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

#### Rezistence 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 beta-laktamových antibiotik byly hlášeny závažné a občas i fatální případy hypersenzitivity (viz body 4.3 a 4.8).

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

Pokud se objeví těžká 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.

U jiných beta-laktamových antibiotik byly hlášeny hypersenzitivní reakce, které progredovaly do Kounisova syndromu (akutní alergický koronární arteriospasmus, který může vyústit v infarkt myokardu, viz bod 4.8).

### Kolitida navozená antibiotiky

Antibiotiky navozená kolitida a pseudomembranózní kolitida byla hlášena téměř u všech antibakteriálních léčiv, včetně meropenemu, a může být mírná až život ohrožující. Na tuto diagnózu je proto třeba myslet u pacientů, u nichž se v průběhu podávání nebo po podání meropenemu (viz bod 4.8) vyskytne průjem. Je třeba uvažovat o přerušení léčby meropenemem a zahájení specifické léčby *Clostridioides difficile*. Nemají být podávána léčiva, která inhibují střevní peristaltiku.

### Křeče

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

### Léky způsobené poškození jater (DILI)

Vzhledem k riziku DILI (viz bod 4.8) je nutné v průběhu podávání meropenemu sledovat jaterní funkce. Pokud dojde k závažnému DILI, má se zvážit přerušení léčby podle klinického nálezu. Znovuzahájení léčby meropenemem je možné pouze v případech, že je posouzeno jako nezbytné.

Použití u pacientů s poruchou funkce 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 vyskytnout 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).

### ARCHIFAR obsahuje sodík

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

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

## **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/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 a krátce po současném podávání antibiotik a perorálních antikoagulancií.

#### Pediatrická populace

Interakční studie byly provedeny pouze u dospělých.

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

#### Těhotenství

Neexistují, resp. existují pouze omezené údaje o použití meropenemu u těhotných žen. Studie na zvířatech nenaznačují žádný přímý nebo nepřímý škodlivý vliv s ohledem na reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

Jako preventivní opatření je lépe se vyhnout podávání meropenemu v průběhu těhotenství.

#### Kojení

Bylo hlášeno, že malá množství meropenemu se vylučují do lidského mateřského mléka. Meropenem se nemá používat u kojících žen, 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 byla hlášena bolest hlavy, parestézie a křeče.

### **4.8 Nežádoucí účinky**

#### Souhrn bezpečnostního profilu

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

#### Tabulkový přehled rizika nežádoucích účinků

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

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

Tabulka 1

<b>Třída orgánových systémů</b>	<b>Frekvence</b>	<b>Nežádoucí účinek</b>
Infekce a infestace	Méně časté	orální a vaginální kandidóza

<b>Třída orgánových systémů</b>	<b>Frekvence</b>	<b>Nežádoucí účinek</b>
Poruchy krve a lymfatického systému	Časté	trombocytémie
	Méně časté	agranulocytóza, hemolytická anémie, trombocytopenie, neutropenie, leukopenie, eozinofilie
Poruchy imunitního systému	Méně časté	anafylaxe (viz body 4.3 a 4.4), angioedém
Poruchy metabolismu a výživy	Méně časté	hypokalemie
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 laktát dehydrogenázy v krvi
	Méně časté	zvýšená koncentrace bilirubinu v krvi, léky způsobené poškození jater*
Poruchy kůže a podkožní tkáň	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 (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

\*: DILI zahrnuje hepatitidu a selhání jater

#### Popis vybraných nežádoucích účinků

##### Kounisův syndrom

U jiných beta-laktamových antibiotik byl hlášen akutní koronární syndrom spojený s alergickou reakcí (Kounisův syndrom) (viz bod 4.4).

##### Pediatrická populace

Meropenem je schválen pro použití u dětí od 3 měsíců. Neexistují důkazy o zvýšeném riziku jakéhokoliv nežádoucího účinku u dětí na základě omezených dostupných údajů. Všechna obdržena hlášení byla konzistentní s příhodami pozorovanými u dospělých.

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím webového formuláře [sukl.gov.cz/nezadouciucinky](http://sukl.gov.cz/nezadouciucinky)

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 49/48

100 00 Praha 10

e-mail: [farmakovigilance@sukl.gov.cz](mailto:farmakovigilance@sukl.gov.cz)

### **4.9 Předávkování**

Relativní předávkování je možné u pacientů s poruchou funkce ledvin, pokud není dávka upravena tak, jak je popsáno v bodě 4.2. Omezené zkušenosti z poregistračního období ukazují, že pokud se objeví nežádoucí účinky po předávkování, odpovídají profilu nežádoucích účinků popsanému v bodě 4.8, jsou obvykle mírné a ustupují při přerušení léčby nebo snížení dávky. Je nutné uvažovat o symptomatické léčbě.

U lidí s normální funkcí ledvin dochází k rychlé eliminaci.

Meropenem a jeho metabolit lze odstranit hemodialýzou.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: antibakteriální léčiva pro systémovou aplikaci, karbapenemy

ATC kód: J01DH02

#### Mechanismus účinku

Meropenem působí baktericidně tím, že inhibuje syntézu bakteriální stěny vazbou na proteiny vázající penicilin (PBP). Snadno penetruje do gramnegativních i grampozitivních bakterií.

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

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

#### Mechanismus rezistence

Bakteriální rezistence na meropenem může vzniknout následkem: (1) snížené permeability vnější membrány gramnegativních bakterií (v důsledku snížené syntézy purinů); (2) snížené afinity k cílovým PBP; (3) zvýšené exprese komponent efluxních pump a (4) tvorby beta-laktamázy, které mohou hydrolyzovat karbapenemy.

V Evropské unii byla hlášena lokální ohniska infekcí v důsledku bakterií rezistentních na meropenem.

Neexistuje zkřížená rezistence mezi meropenemem a chinolony, aminoglykosidy, makrolidy a tetracykliny, pokud jde o cílové mikroorganismy. Pokud však rezistence vznikla na podkladě neprostupnosti a/nebo efluxních pump, mohou bakterie vykazovat rezistenci k více než jedné třídě antibiotik.

### Hraniční hodnoty testování citlivosti

Evropský výbor pro testování antimikrobiální citlivosti (EUCAST) stanovil pro testování citlivosti meropenemu tato kritéria interpretace minimální inhibiční koncentrace (MIC):

[https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints\\_en.xlsx](https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx)

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

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

### **Všeobecně citlivé druhy**

#### Grampozitivní aerobní mikroorganismy

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

*Staphylococcus aureus* (citlivý na meticilin)<sup>é</sup>

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

*Streptococcus agalactiae* (skupina B)

skupina *Streptococcus milleri* (*S. anginosus*, *S. constellatus* a *S. intermedius*)

*Streptococcus pneumoniae*

*Streptococcus pyogenes* (skupina A)

#### Gramnegativní aerobní mikroorganismy

*Citrobacter freundii*

*Citrobacter koseri*

*Enterobacter aerogenes*

*Enterobacter cloacae*

*Escherichia coli*

*Haemophilus influenzae*

*Klebsiella oxytoca*

*Klebsiella pneumoniae*

*Morganella morganii*

*Neisseria meningitidis*

*Proteus mirabilis*

*Proteus vulgaris*

*Serratia marcescens*

#### Grampozitivní anaerobní mikroorganismy

*Clostridium perfringens*

*Peptoniphilus asaccharolyticus*

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

#### Gramnegativní anaerobní mikroorganismy

*Bacteroides caccae*

skupina *Bacteroides fragilis*

*Prevotella bivia*

*Prevotella disiens*

### **Druhy, u kterých může být problémem získaná rezistence**

#### Grampozitivní aerobní mikroorganismy

*Enterococcus faecium*<sup>§†</sup>

#### Gramnegativní aerobní mikroorganismy

rod *Acinetobacter*<sup>†</sup>

*Burkholderia cepacia*

*Pseudomonas aeruginosa*

### **Mikroorganismy s vnitřní rezistencí**

#### Gramnegativní aerobní mikroorganismy

*Stenotrophomonas maltophilia*

rod *Legionella*

#### Jiné mikroorganismy

*Chlamydomphila pneumoniae*

*Chlamydomphila psittaci*

*Coxiella burnetii*

*Mycoplasma pneumoniae*

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

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

<sup>†</sup>Rozsah rezistence  $\geq 50\%$  v jedné nebo více zemích EU.

#### Vozhřivka a melioidóza

Použití meropenemu u lidí je založeno na údajích o citlivosti *in vitro* u *Burkholderia mallei* a *Burkholderia pseudomallei* a na omezených údajích u lidí. Ošetřující lékař má konzultovat národní a/nebo mezinárodní doporučení ohledně léčby vozhřivky a melioidózy.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Absorpce

Průměrný plazmatický poločas u zdravých jedinců je přibližně 1 hodina, průměrný distribuční objem je přibližně 0,25 l/kg (11–27 l) a průměrná clearance je 287 ml/min při dávce 250 mg a klesá na 205 ml/min při dávce 2 g. Po podání dávek 500, 1000 a 2000 mg jako infuze po dobu 30 minut jsou průměrné hodnoty  $C_{max}$  asi 23, 49 a 115  $\mu\text{g/ml}$ , odpovídající hodnoty AUC jsou 39,3; 62,3 a 153  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ . Při infuzi po dobu 5 minut jsou hodnoty  $C_{max}$  52 a 112  $\mu\text{g/ml}$  po podání dávek 500 mg, resp. 1000 mg. Při podávání opakovaných dávek po 8 hodinách nedochází u jedinců s normální funkcí ledvin ke kumulaci meropenemu.

Studie se 12 pacienty, kterým byl po chirurgickém zákroku podáván meropenem 1000 mg každých 8 hodin pro nitrobršňní infekce, ukázala, že hodnoty  $C_{max}$  a poločasu jsou srovnatelné s hodnotami u normálních jedinců, distribuční objem se však zvětšil na 27 litrů.

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

#### Eliminace

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.

#### Poruchy funkce ledvin

Porucha funkce ledvin vede ke zvýšení plazmatické AUC a prodloužení poločasu meropenemu. U pacientů se středně těžkou poruchou funkce se AUC zvyšuje 2,4x (CrCL 33–74 ml/min), 5x u těžké poruchy funkce (CrCL 4–23 ml/min) a 10x u hemodialyzovaných pacientů (CrCL < 2 ml/min) ve srovnání se zdravými jedinci (CrCL > 80 ml/min). Hodnota AUC mikrobiálně neaktivního metabolitu s otevřeným kruhem byla významně zvýšena u pacientů s poruchou funkce ledvin. U pacientů se středně těžkou a těžkou poruchou funkce ledvin se doporučuje úprava dávky (viz bod 4.2).

Meropenem je odstraňován hemodialýzou a hodnota clearance v průběhu hemodialýzy je asi 4x vyšší než u anurických pacientů.

#### Porucha funkce jater

Studie u pacientů s alkoholickou cirhózou neprokázala vliv onemocnění jater na farmakokinetiku meropenemu po opakovaném podání.

#### Dospělí pacienti

Farmakokinetické studie provedené u pacientů neprokázaly významné farmakokinetické rozdíly ve srovnání se zdravými jedinci s ekvivalentní funkcí ledvin. Populační model vytvořený na podkladě údajů od 79 pacientů s nitrobráší infekcí nebo pneumonií prokázal závislost centrálního objemu na tělesné hmotnosti a clearance na clearance kreatininu a věku.

#### Pediatrická populace

Farmakokinetika u malých dětí a dětí s infekcí v dávkách 10, 20 a 40 mg/kg ukázala, že hodnoty  $C_{max}$  se blíží hodnotám u dospělých po podání dávek 500, 1000 resp. 2000 mg. Srovnání prokázalo konzistentní farmakokinetiku mezi dávkami a poločasy obdobně jako u dospělých s výjimkou nejmenších dětí (<6 měsíců,  $t_{1/2}$  1,6 h). Průměrné hodnoty clearance meropenemu byly 5,8 ml/min/kg (6–12 let), 6,2 ml/min/kg (2–5 let), 5,3 ml/min/kg (6–23 měsíců) a 4,3 ml/min/kg (2–5 měsíců). Asi 60 % dávky se v průběhu 12 hodin vyloučí do moči jako meropenem a dalších 12 % jako metabolit. Koncentrace meropenemu v 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 těžké a těžké poruchy funkce ledvin (viz bod 4.2).

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Studie na zvířatech prokázaly, že meropenem je ledvinami dobře tolerován. Histologický průkaz poškození ledvinných tubulů byl pozorován u myši a psů pouze v dávkách 2000 mg/kg a vyšších po jednorázovém podání a u opic při dávkování 500 mg/kg v 7denní studii.

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

Intravenózní LD<sub>50</sub> meropenemu u hlodavců je vyšší než 2000 mg/kg.

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

Nebyl zjištěn mutagenní potenciál v konvenční sadě testů ani reprodukční toxicita včetně teratogenního potenciálu ve studiích u potkanů 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 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

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

3 roky

Po rekonstituci - injekční roztok

Rozpouštědlo	Konečná koncentrace meropenemu (mg/ml)	Podmínky uchovávání	Doba použitelnosti (hodiny)
Voda pro injekce	50	do 25 °C	3
		2–8 °C	9

Po rekonstituci - infuzní roztok

Rozpouštědlo	Konečná koncentrace meropenemu (mg/ml)	Podmínky uchovávání	Doba použitelnosti (hodiny)
0,9% infuzní roztok chloridu sodného	1–20	do 25 °C	3
		2–8 °C	12
5% infuzní roztok glukózy	1–20	do 25 °C	0
		2–8 °C	(použit okamžitě, tj. do 1 hodiny od zahájení rekonstituce)

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.

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

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Rekonstituovaný roztok: Chraňte před mrazem.

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

Injekční lahvička z čirého bezbarvého skla (jmenovitý objem 20 ml pro ARCHIFAR 500 mg a 30 ml pro ARCHIFAR 1 g) uzavřená pryžovou zátkou a hliníkovým uzávěrem nebo hliníkovým uzávěrem s plastovým odtrhovacím víčkem (flip-off seal), krabička.

1, 10, 25, 50 nebo 100 injekčních lahviček

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

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

##### Injekční roztok

Roztok pro podání ve formě intravenózního bolusu se připraví rekonstitucí léčivého přípravku ARCHIFAR ve vodě pro injekci na konečnou koncentraci 50 mg/ml.

##### Infuzní roztok

Roztok pro intravenózní infuzi se připraví rekonstitucí léčivého přípravku ARCHIFAR v 0,9% infuzním roztoku chloridu sodného nebo v 5% infuzním roztoku glukózy na konečnou koncentraci 1 až 20 mg/ml.

Lahvička je pro jedno použití.

Při přípravě roztoku a v průběhu podání je třeba dodržovat standardní aseptické postupy. Před použitím je třeba roztok protřepat.

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

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

Medochemie Bohemia, spol. s r.o., Vyskočilova 1566, 140 00 Praha 4 - Michle, Česká republika

### **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

ARCHIFAR 500 mg: 15/372/13-C

ARCHIFAR 1 g: 15/373/13-C

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

Datum první registrace: 18. 12. 2013

Datum posledního prodloužení registrace: 28. 8. 2019

### **10. DATUM REVIZE TEXTU**

29. 7. 2025