

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Meropenem AptaPharma, 2000 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera 2000 mg meropenemu (w postaci 2280 mg meropenemu trójwodnego).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każda fiolka produktu leczniczego Meropenem AptaPharma 2000 mg zawiera 416 mg sodu węglanu, co odpowiada 180 mg (7,85 mmol) sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do infuzji.

Krystaliczny proszek o barwie białej do jasnożółtej.

Roztwór ma pH w zakresie 7,3 – 8,3.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Meropenem AptaPharma 2000 mg jest wskazany w leczeniu następujących zakażeń u dorosłych, młodzieży oraz dzieci w wieku 3 miesięcy i starszych (patrz punkty 4.4 i 5.1):

- zakażenia płuc i oskrzeli w przebiegu mukowiscydozy;
- ostre bakteryjne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych.

Leczenie pacjentów z bakteriami, która występuje w związku z którymkolwiek z wyżej wymienionych zakażeń lub jest podejrzewana o taki związek.

Należy wziąć pod uwagę oficjalne wytyczne dotyczące prawidłowego stosowania leków przeciwbakteryjnych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Poniższa tabela zawiera ogólne zalecenia dotyczące dawkowania.

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

Dawka do 2000 mg, trzy razy na dobę u dorosłych i młodzieży oraz dawka do 40 mg/kg mc. trzy razy na dobę u dzieci może być szczególnie odpowiednia podczas leczenia niektórych rodzajów zakażeń, takich jak zakażenia spowodowane mniej wrażliwymi gatunkami bakterii (np. *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* czy *Acinetobacter* spp.) lub podczas leczenia bardzo ciężkich zakażeń.

Podczas leczenia pacjentów z niewydolnością nerek należy wziąć pod uwagę dodatkowe kwestie dotyczące dawkowania (dalsze informacje - patrz poniżej).

Dorośli i młodzież

Zakażenie	Dawka podawana co 8 godzin
Zapalenie oskrzeli i płuc w przebiegu mukowiscydozy	2000 mg
Ostre bakteryjne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych	2000 mg

Meropenem jest podawany w postaci infuzji dożylniej trwającej około 15 do 30 minut (patrz punkty 6.2, 6.3 i 6.6).

Dostępne są jedynie ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa podawania dawki 2000 mg drogą wstrzyknięcia dożylnego w bolusie u pacjentów dorosłych.

Zaburzenia czynności nerek

Jeśli klirens kreatyniny jest mniejszy niż 51 mL/min, u dorosłych i młodzieży dawka powinna zostać zmodyfikowana, tak jak podano poniżej. Dostępne są ograniczone dane dotyczące zmiany dawki w przypadku podawania leku w dawce pojedynczej 2000 mg.

Klirens kreatyniny (mL/min)	Dawka (dawka pojedyncza 2000 mg, patrz tabela wyżej)	Częstość dawkowania
26-50	jedna dawka pojedyncza	co 12 godzin
10-25	pół dawki pojedynczej	co 12 godzin
< 10	pół dawki pojedynczej	co 24 godziny

Meropenem jest usuwany z surowicy podczas hemodializy i hemofiltracji. Zalecana dawka powinna zostać podana po zakończeniu cyklu hemodializy.

Nie ustalono zaleceń dawkowania u pacjentów poddawanych dializie otrzewnowej.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie ma konieczności zmiany dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.4).

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma konieczności zmiany dawki u pacjentów w podeszłym wieku z prawidłową czynnością nerek lub klirensiem kreatyniny większym niż 50 mL/min.

Dzieci

Dzieci w wieku poniżej 3 miesięcy

Bezpieczeństwo i skuteczność meropenemu u dzieci w wieku poniżej 3 miesięcy nie zostały ustalone; nie określono również optymalnego schematu dawkowania. Jednakże, na podstawie ograniczonych danych farmakokinetycznych można wnioskować, że dawka 20 mg/kg mc., stosowana co 8 godzin, może być odpowiednim sposobem podawaniu produktu leczniczego dzieciom w tym przedziale wiekowym (patrz punkt 5.2).

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

W tabeli poniżej podano zalecane dawkowanie.

Zakażenie	Dawka podawana co 8 godzin
Zapalenie oskrzeli i płuc w przebiegu mukowiscydozy	40 mg/kg mc.
Ostre bakteryjne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych	40 mg/kg mc.

Dostępne są jedynie ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa podawania dawki 40 mg/kg mc. drogą wstrzyknięcia dożylnego (bolus) u dzieci.

Na rynku mogą być dostępne inne moce produktu leczniczego Meropenem AptaPharma i (lub) inne produkty lecznicze zawierające meropenem, które są bardziej odpowiednie do dawkowania u dzieci o masie ciała poniżej 50 kg.

Dzieci o masie ciała powyżej 50 kg

Należy podawać dawki jak u osób dorosłych.

Brak doświadczeń w stosowaniu leku u dzieci z zaburzeniami czynności nerek.

Sposób podawania

Meropenem AptaPharma jest podawany w infuzji dożylniej trwającej przez około 15 do 30 minut (patrz punkty 6.2, 6.3 i 6.6).

Po rekonstytucji produkt ma postać przejrzystego bezbarwnego lub żółtego roztworu.

W celu zapoznania się z instrukcjami dotyczącymi odtwarzania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 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. reakcje anafilaktyczne, ciężkie reakcje skórne) na którykolwiek inny lek przeciwbakteryjny z grupy beta-laktamów (np. penicyliny lub cefalosporyny).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Wybierając meropenem do leczenia danego pacjenta należy wziąć pod uwagę, czy właściwe jest zastosowanie leku przeciwbakteryjnego z grupy karbapenemów, uwzględniając czynniki takie jak ciężkość zakażenia, występowanie oporności na inne właściwe leki przeciwbakteryjne oraz ryzyko związane z wyborem leku w przypadku zakażenia bakterią oporną na karbapenemy.

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

Oporność na karbapenemy szczepów *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* i *Acinetobacter* jest zróżnicowana wewnątrz Unii Europejskiej. Osoba przepisująca lek powinna wziąć pod uwagę lokalną częstość występowania szczepów opornych na karbapenemy.

Reakcje nadwrażliwości

Tak jak w przypadku wszystkich antybiotyków z grupy beta-laktamów, zgłaszano przypadki ciężkich i sporadycznie zakończonych zgonem reakcji nadwrażliwości (patrz punkty 4.3 i 4.8).

Pacjenci, u których w przeszłości występowały reakcje nadwrażliwości po karbapenemach, penicylinach lub innych antybiotykach beta-laktamowych, mogą być nadwrażliwi także na meropenem. Przed rozpoczęciem leczenia meropenemem należy przeprowadzić szczegółowy wywiad dotyczący występowania w przeszłości reakcji nadwrażliwości na antybiotyki beta-laktamowe.

W przypadku wystąpienia ciężkiej reakcji alergicznej, należy przerwać stosowanie produktu leczniczego i wdrożyć odpowiednie postępowanie.

Ciężkie działania niepożądane dotyczące skóry (ang. severe cutaneous adverse reactions, SCAR), takie jak zespół Stevensa-Johnsona (ang. Stevens-Johnson syndrome, SJS), toksyczna nekroliza naskórka [zespół Lyell], (ang. toxic epidermal necrolysis, TEN), osutka polekowa z eozynofilią i objawami układowymi (ang. drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS), rumień wielopostaciowy (ang. erythema multiforme, EM) i ostra uogólniona osutka krostkowa (ang. acute generalised exanthematous pustulosis, AGEP) zgłaszano u pacjentów otrzymujących meropenem (patrz punkt 4.8). Jeśli pojawią się objawy przedmiotowe i podmiotowe wskazujące na wystąpienie tych reakcji, należy natychmiast przerwać stosowanie meropenemu i rozważyć leczenie alternatywne.

Zapalenie jelit związane ze stosowaniem antybiotyków

W przypadku niemal wszystkich leków przeciwbakteryjnych, w tym meropenemu, zgłaszano występowanie zapalenia jelit związanego ze stosowaniem antybiotyków i rzekomobłoniastego zapalenia jelit. Objawy mogą mieć różne nasilenie, w zakresie od łagodnych do zagrażających życiu. Dlatego jest ważne, aby wziąć pod uwagę to rozpoznanie u pacjenta, u którego wystąpi biegunka podczas leczenia lub po leczeniu meropenemem (patrz punkt 4.8). Należy rozważyć przerwanie leczenia i zastosowanie antybiotyków stosowanych do leczenia zakażeń bakterią *Clostridium difficile*. Nie należy stosować leków hamujących perystaltykę jelit.

Drgawki

Niezbyt często, podczas leczenia karbapenemami, w tym także meropenemem, zgłaszano występowanie drgawek (patrz punkt 4.8).

Monitorowanie czynności wątroby

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

Podczas leczenia meropenemem pacjentów z chorobami wątroby: u pacjentów ze stwierdzonymi wcześniej chorobami wątroby należy kontrolować czynność wątroby podczas leczenia meropenemem. Nie ma konieczności zmiany dawki leku (patrz punkt 4.2).

Serokonwersja w bezpośrednim teście antyglobulinowym (test Coombsa)

Podczas leczenia meropenemem może występować dodatni wynik bezpośredniego lub pośredniego testu Coombsa.

Jednoczesne stosowanie meropenemu i kwasu walproinowego i (lub) walproinianu sodu i (lub) walspromidu

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania meropenemu i kwasu walproinowego i (lub) walproinianu sodu i (lub) walspromidu (patrz punkt 4.5).

Meropenem AptaPharma zawiera sól

Ten produkt leczniczy zawiera 180 mg sodu na fiolkę, co odpowiada 9,0% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

Maksymalna dobową dawkę tego produktu odpowiada 27% zalecanej przez WHO maksymalnej dobowej dawki sodu.

Meropenem AptaPharma 2000 mg jest uważany za bogaty w sód. Należy to szczególnie wziąć pod uwagę w przypadku osób będących na diecie niskosodowej.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono specjalnych badań dotyczących interakcji, z wyjątkiem badań z probenecydem.

Probenecyd konkuruje z meropenemem o aktywne wydzielanie w kanalikach nerkowych i w związku z tym hamuje wydalanie meropenemu przez nerki, co powoduje wydłużenie okresu półtrwania oraz zwiększenie stężenia meropenemu w surowicy. Należy zachować ostrożność stosując probenecyd jednocześnie z meropenemem.

Nie prowadzono badań dotyczących potencjalnego wpływu meropenemu na stopień wiązania z białkami innych produktów leczniczych lub metabolizm. Meropenem wiąże się z białkami osocza w tak małym stopniu, że nie jest spodziewane występowanie interakcji z innymi lekami, w oparciu o ten mechanizm.

Po podaniu kwasu walproinowego jednocześnie z karbapenemami zgłaszano zmniejszenie stężenia kwasu walproinowego we krwi o 60-100% w ciągu około dwóch dni. Z uwagi na szybko występujące i znaczne zmniejszenie, wydaje się, że jednoczesne leczenie kwasem walproinowym/walproinianem sodu/walpromidem oraz lekiem z grupy karbapenemów nie powinno być stosowane i należy go unikać (patrz punkt 4.4).

Doustne leki przeciwzakrzepowe

Jednoczesne stosowanie antybiotyków oraz warfaryny może nasilać jej działanie przeciwzakrzepowe. Zgłaszano wiele przypadków zwiększenia działania przeciwzakrzepowego doustnych leków przeciwzakrzepowych, w tym warfaryny, u pacjentów, którzy otrzymywali jednocześnie leki przeciwbakteryjne. Ryzyko może różnić się zależnie od rodzaju zakażenia, wieku i stanu ogólnego pacjenta, dlatego trudno ocenić wpływ stosowanego antybiotyku na zwiększenie INR (ang. international normalized ratio; pol. międzynarodowy wskaźnik znormalizowany). Zaleca się częstą kontrolę INR podczas i krótko po jednoczesnym podaniu antybiotyków z lekami przeciwzakrzepowymi.

Dzieci i młodzież

Badanie dotyczące interakcji przeprowadzono tylko u dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych lub są dostępne tylko ograniczone dane dotyczące stosowania meropenemu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Ze względów bezpieczeństwa zaleca się, aby unikać stosowania meropenemu w okresie ciąży.

Karmienie piersią

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu leczniczego na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednakże prowadząc pojazdy lub obsługując maszyny, należy wziąć pod uwagę, że po zastosowaniu meropenemu występowały bóle głowy, parestezje i drgawki.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W przeglądzie danych uzyskanych od 4872 pacjentów, a dotyczących 5026 zastosowań meropenemu, najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi po meropenemie była biegunka (2,3%), wysypka (1,4%), nudności lub wymioty (1,4%) i odczyny zapalne w miejscu podania (1,1%). Najczęściej zgłaszanymi zmianami w wynikach badań diagnostycznych po meropenemie była trombocytoza (1,6%) i zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (1,5-4,3%).

Tabelaryczne zestawienie ryzyka działań niepożądanych.

W poniższej tabeli podano działania niepożądane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz częstością: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$, $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); częstość nieznana (nie może być ustalona 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 występowania	Zdarzenie
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Niezbyt często	kandydoza jamy ustnej i pochwy
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Często	trombocytoza
	Niezbyt często	eozynofilia, trombocytopenia, leukopenia, neutropenia, agranulocytoza, niedokrwistość hemolityczna
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często	obrzęk naczynioruchowy, anafilaksja (patrz punkty 4.3 i 4.4)
Zaburzenia psychiczne	Rzadko	majaczenie
Zaburzenia układu nerwowego	Często	ból głowy
	Niezbyt często	parestezje
	Rzadko	drgawki (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	biegunka, wymioty, nudności, bóle brzucha
	Niezbyt często	zapalenie jelita związane z antybiotykoterapią (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Często	zwiększenie aktywności aminotransferaz, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi, zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi
	Niezbyt często	zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	wysypka, świąd
	Niezbyt często	pokrzywka, toksyczne martwice oddzielanie się naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy (patrz punkt 4.4)

	Częstość nieznana	osutka polekowa z eozynofilią i objawami układowymi (ang. DRESS), ostra uogólniona osutka krostkowa (ang. AGEP) (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Niezbyt często	zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zwiększenie stężenia mocznika we krwi
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	stan zapalny, ból
	Niezbyt często	zakrzepowe zapalenie żył, ból w miejscu podania

Dzieci i młodzież

Meropenem AptaPharma jest zatwierdzony do stosowania u dzieci w wieku powyżej 3 miesięcy. Ograniczone dostępne dane wskazują brak dowodów na zwiększone ryzyko występowania jakichkolwiek działań niepożądanych u dzieci. Wszystkie zgłoszone przypadki były zgodne z obserwowanymi w populacji pacjentów 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

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również do podmiotu odpowiedzialnego.

4.9 Przedawkowanie

Podczas leczenia pacjentów z niewydolnością nerek możliwe jest względne przedawkowanie, jeśli dawka nie została dostosowana tak, jak opisano to w punkcie 4.2. Ograniczone doświadczenie po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu wskazuje, że w przypadku wystąpienia przedawkowania ewentualne działania niepożądane są zgodne z profilem działań niepożądanych opisanych w punkcie 4.8, mają zwykle łagodne nasilenie i przemijają po zaprzestaniu stosowania lub po zmniejszeniu dawki produktu leczniczego. Należy rozważyć stosowanie leczenia objawowego.

U osób z prawidłową czynnością nerek produkt leczniczy jest szybko wydalany przez nerki.

Meropenem oraz jego metabolit ulegają hemodializie.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwbakteryjne do stosowania ogólnego, karbapenemy

Kod ATC: J01D H02

Mechanizm działania

Działanie bakteriobójcze meropenemu polega na hamowaniu syntezy ściany komórkowej bakterii Gram-dodatnich i Gram-ujemnych w wyniku wiązania się z białkiem wiążącym penicyliny (PBP, ang. penicillin binding protein).

Zależności farmakokinetyczno - farmakodynamiczne (PK/PD)

Podobnie jak dla innych leków przeciwbakteryjnych z grupy beta-laktamów, wykazano, że skuteczność działania meropenemu jest najlepiej skorelowana z okresem, przez jaki stężenie meropenemu przekracza MIC ($T > MIC$). W modelach nieklinicznych meropenem wykazywał działanie, gdy jego stężenia przekraczające MIC, określone dla mikroorganizmów wywołujących zakażenie, utrzymywały się w osoczu przez około 40% czasu pomiędzy kolejnymi dawkami. Ten cel nie został osiągnięty w modelach klinicznych.

Mechanizm oporności

Oporność na meropenem może wynikać ze: (1) zmniejszonej przepuszczalności błony zewnętrznej bakterii Gram-ujemnych (z powodu zmniejszonego wytwarzania białek porynowych), (2) zmniejszonego powinowactwa docelowych białek wiążących penicyliny (PBP), (3) zwiększonej ekspresji składowych pompy „efflux” usuwającej antybiotyki z komórki bakteryjnej i (4) wytwarzania beta-laktamaz, które mogą hydrolizować karbapenemy.

Zgłaszano lokalne występowanie skupisk zakażeń wywołanych przez bakterie odporne na karbapenemy na terenie Unii Europejskiej.

Nie występuje oporność krzyżowa wynikająca z mechanizmu działania pomiędzy meropenemem i produktami leczniczymi z grupy chinolonów, aminoglikozydów, makrolidów i tetracyklin. Jednakże u bakterii może rozwinąć się oporność na więcej niż jedną grupę antybiotyków, jeśli w mechanizmie jej powstawania bierze udział zmniejszenie przepuszczalności i (lub) aktywacja pompy „efflux”.

Wartości graniczne

Poniżej przedstawiono wartości graniczne MIC, wyznaczone przez Europejską Komisję ds. Testowania Wrażliwości Drobnoustrojów (ang. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST).

Kliniczne wartości graniczne MIC dla meropenemu wg EUCAST (2021-01-01, wersja 11.0)

Drobnoustroje	Wrażliwe (S) (mg/L)	Oporne (R) (mg/L)
<i>Enterobacterales</i> (wskazania inne niż zapalenie opon mózgowych)	≤ 2	> 8
<i>Enterobacterales</i> (zapalenie opon mózgowych)	≤ 2	> 2
<i>Pseudomonas</i> spp. (wskazania inne niż zapalenie opon mózgowych)	≤ 2	> 8
<i>Pseudomonas</i> spp. (zapalenie opon mózgowych)	≤ 2	> 2
<i>Acinetobacter</i> spp. (wskazania inne niż zapalenie opon mózgowych)	≤ 2	> 8
<i>Acinetobacter</i> spp. (zapalenie opon mózgowych)	≤ 2	> 2
<i>Streptococcus</i> grupy A, B, C i G	odnośnik ¹	odnośnik ¹
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (wskazania inne niż zapalenie opon mózgowych)	≤ 2	> 2
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (zapalenie opon mózgowych)	$\leq 0,25$	$> 0,25$
Paciorkowce z grupy <i>Viridans</i>	≤ 2	> 2

<i>Staphylococcus</i> spp.	odnośnik ²	odnośnik ²
<i>Moraxella catarrhalis</i> ³	≤ 2	> 2
<i>Haemophilus influenza</i> (wskazania inne niż zapalenie opon mózgowych)	≤ 2	> 2
<i>Haemophilus influenza</i> (zapalenie opon mózgowych)	≤ 0,25	> 0,25
<i>Neisseria meningitidis</i> (wskazania inne niż zapalenie opon mózgowych)	odnośnik ⁴	odnośnik ⁴
<i>Neisseria meningitidis</i> ^{3, 4} (zapalenie opon mózgowych)	≤ 0,25	> 0,25
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	odnośnik ⁵	odnośnik ⁵
Bakterie beztlenowe Gram-dodatnie z wyjątkiem <i>Clostridioides difficile</i>	≤ 2	> 8
Bakterie beztlenowe Gram-ujemne	≤ 2	> 8
<i>Listeria monocytogenes</i>	≤ 0,25	> 0,25
<i>Aerococcus sanguinicola</i> i <i>urinae</i>	≤ 0,25	> 0,25
<i>Kingella kingae</i>	≤ 0,03	> 0,03
<i>Achromobacter xylosoxidans</i>	≤ 1	> 4
<i>Bacillus</i> spp. z wyjątkiem <i>B. anthracis</i>	≤ 0,25	> 0,25
<i>Burkholderia pseudomallei</i>	≤ 2	> 2
Wartości graniczne niezwiązane z określonym gatunkiem	≤ 2	> 8

¹ O wrażliwości paciorkowców beta-hemolizujących grup A, B, C, i G na karbapenemy wnioskuje się na podstawie ich wrażliwości na benzylopenicylinę.

² O wrażliwości gronkowców na karbapenemy wnioskuje się na podstawie wrażliwości na cefoksytynę.

³ Niewrażliwe izolaty są rzadkie lub jeszcze takich nie zgłaszano. Należy potwierdzić identyfikację i wynik badania antybiotykowrażliwości każdego takiego izolatu a izolat wysłać do laboratorium referencyjnego.

⁴ Wartości graniczne dla poważnych zakażeń układowych wywołanych przez *N. meningitidis* (zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych z posocznicą lub bez) zostały określone tylko dla meropenemu. Wartość graniczną zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych można wykorzystać do zaklasyfikowania meropenemu w innych poważnych infekcjach.

⁵ Niewystarczające dowody na to, że organizm lub grupa jest dobrym celem dla terapii tym produktem leczniczym.

Rozpowszechnienie nabytej oporności na lek może różnić się geograficznie oraz zmieniać w czasie w odniesieniu do poszczególnych gatunków drobnoustrojów i dlatego należy uwzględnić lokalne informacje na temat występowania oporności, szczególnie w przypadku leczenia ciężkich zakażeń. Zależnie od potrzeb, należy skorzystać z porady eksperta, gdy lokalne występowanie oporności jest takie, że użyteczność leku w przynajmniej niektórych rodzajach zakażeń jest wątpliwa.

Poniższa lista patogenów została stworzona na podstawie doświadczenia klinicznego i wytycznych terapeutycznych.

Zazwyczaj wrażliwe gatunki

Tlenowe Gram - dodatnie

Enterococcus faecalis^S

Staphylococcus aureus (metacyclino wrażliwe)^E

Staphylococcus species (metacyclino wrażliwe), w tym *Staphylococcus epidermidis*

Streptococcus agalactiae (grupa B)

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

Streptococcus pneumoniae
Streptococcus pyogenes (grupa A)

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

Beztlenowe Gram - dodatnie

Clostridium perfringens
Peptoniphilus asaccharoliticus
Peptostreptococcus spp. (w tym *P. micros*, *P. anaerobius*, *P. magnus*)

Beztlenowe Gram - ujemne

Bacteroides caccae
Grupa *Bacteroides fragilis*
Prevotella bivia
Prevotella disiens

Gatunki, wśród których problemem może być oporność nabyta

Tlenowe Gram - dodatnie

Enterococcus faecium^{§†}

Tlenowe Gram - ujemne

Acinetobacter spp.
Burkholderia cepacia
Pseudomonas aeruginosa

Organizmy o oporności naturalnej

Tlenowe Gram - ujemne

Stenotrophomonas maltophilia
Legionella spp.

Inne drobnoustroje

Chlamydiophila pneumoniae
Chlamydophila psittaci
Coxiella burnetti
Mycoplasma pneumoniae

[§] Gatunki, które wykazują pośrednią naturalną wrażliwość.

[‡] Wszystkie gronkowce odporne na metycylinę są odporne na meropenem.

[†] Odsetek oporności $\geq 50\%$ w jednym lub więcej krajów EU.

Nosaczna i melioidoza: stosowanie meropenemu u ludzi jest oparte na danych dotyczących wrażliwości mikroorganizmów *Burkholderia mallei* oraz *Burkholderia pseudomallei* w badaniach *in vitro* oraz na ograniczonych danych od pacjentów. Lekarz prowadzący powinien zapoznać się z krajowymi i (lub) międzynarodowymi dokumentami zawierającymi uzgodnienia dotyczące leczenia nosaczyny i melioidozy.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

U osób zdrowych średni okres półtrwania 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, który zmniejsza się do 205 mL/min dla dawki 2 g. Po podaniu dawek 500 mg, 1000 mg i 2000 mg w 30-minutowej infuzji średnie C_{max} wynosi odpowiednio około 23, 49 i 115 $\mu\text{g/mL}$, a odpowiadające im wartości AUC wynosiły 39,3; 62,3 i 153 $\mu\text{g h/mL}$. Po infuzji trwającej 5 minut wartości C_{max} to 52 i 112 $\mu\text{g/mL}$, odpowiednio po dawkach 500 mg i 1000 mg. Po podaniu dawek wielokrotnych co 8 godzin osobom z prawidłową czynnością nerek, nie obserwowano kumulacji meropenemu.

Badanie u 12 pacjentów, którym podawano 1000 mg meropenemu co 8 godzin po zabiegach chirurgicznych z powodu zakażenia w obrębie jamy brzusznej, wykazało, że C_{max} i okres półtrwania są porównywalne do wartości u osób zdrowych, lecz objętość dystrybucji jest większa i wynosi 27 L.

Dystrybucja

Średnie wiązanie meropenemu z białkami osocza wynosi około 2% i jest niezależne od jego stężenia. Po szybkim podaniu (w czasie 5 minut lub krótszym), farmakokinetyka jest dwuwykładnicza, jednak jest to znacznie mniej wyraźne po infuzji trwającej 30 minut. Wykazano, że meropenem dobrze przenika do wielu płynów i tkanek, w tym do płuc, wydzieliny oskrzelowej, żółci, płynu mózgowo-rdzeniowego, tkanek żeńskich narządów rozrodczych, skóry, powięzi, mięśni i wysięku do jamy otrzewnej.

Metabolizm

Meropenem jest metabolizowany na drodze hydrolizy pierścienia beta-laktamowego, co prowadzi do powstania nieczynnego metabolitu. W badaniach *in vitro* meropenem wykazuje mniejszą niż imipenem wrażliwość na hydrolizę przez ludzką dehydropeptydazę-I (DHP-I) i dlatego nie ma konieczności jednoczesnego stosowania inhibitora DHP-I.

Eliminacja

Meropenem jest głównie wydalany przez nerki w niezmienionej postaci; około 70% (50-75%) jest wydalane w niezmienionej postaci w ciągu 12 godzin. Kolejne 28% jest wykrywane w postaci mikrobiologicznie nieczynnego metabolitu. Tylko około 2% dawki jest wydalane z kałem. Zmierzony klirens nerkowy i wpływ probenecydu wskazuje na to, że meropenem ulega zarówno filtracji kłębuszkowej, jak i wydzielaniu w kanalikach nerkowych.

Niewydolność nerek

W przypadku niewydolności nerek zwiększa się dla meropenemu AUC stężenia w osoczu i wydłuża się okres półtrwania. Odnotowano, że AUC zwiększało się 2,4-krotnie u pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek (CrCl 33-74 mL/min), 5-krotnie w przypadku ciężkiej niewydolności nerek (CrCl 4-23 mL/min) i 10-krotnie u pacjentów poddawanych hemodializie (CrCl <2 mL/min), w porównaniu do wartości u osób z prawidłową czynnością nerek (CrCl >80 mL/min). Wartość AUC dla nieaktywnych mikrobiologicznie metabolitów 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 podczas hemodializy, a klirens podczas hemodializy jest około 4-krotnie większy niż u pacjentów z bezmoczem.

Niewydolność wątroby

W badaniu przeprowadzonym u pacjentów z poalkoholową marskością wątroby wykazano, że choroba

wątroby nie wpływa na farmakokinetykę meropenemu po podaniu dawek wielokrotnych.

Pacjenci dorośli

W przeprowadzonych badaniach farmakokinetycznych u osób chorych w porównaniu do zdrowych z równoważną czynnością nerek nie obserwowano istotnych różnic w farmakokinetyce. W modelu populacyjnym opracowanym na podstawie danych od 79 pacjentów z zakażeniem w jamie brzusznej lub zapaleniem płuc, wykazano zależność objętości głównego kompartmentu od masy i klirensu zależnego od klirensu kreatyniny oraz wieku.

Dzieci i młodzież

Badanie farmakokinetyki u niemowląt i dzieci z zakażeniem, po dawkach 10, 20 i 40 mg/kg mc. wykazało wartości C_{max} zbliżone do obserwowanych u osób dorosłych po dawkach odpowiednio 500, 1000 i 2000 mg. Porównanie wykazuje spójne dane farmakokinetyczne dla dawek i okresów półtrwania, podobne do zaobserwowanych u dorosłych u wszystkich dzieci z wyjątkiem najmłodszych (<6 miesięcy $t_{1/2}$ 1,6 godziny). Średnie wartości klirensu meropenemu wynosiły 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) oraz 4,3 mL/min/kg mc. (2-5 miesięcy). Około 60% dawki jest wydalone z moczem w ciągu 12 godzin jako meropenem, a następne 12% w postaci metabolitu. Stężenie meropenemu w płynie mózgowo-rdzeniowym u dzieci z zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych wynosi około 20% stężenia w osoczu, jednak istnieje znacząca zmienność osobnicza.

Farmakokinetyka meropenemu badana u noworodków wymagających leczenia przeciwwakaźniowego, wykazuje większy klirens u noworodków w starszym wieku chronologicznym lub ciążowym, przy ogólnym, średnim biologicznym okresie półtrwania wynoszącym 2,9 godziny. Symulacja Monte Carlo przeprowadzona w oparciu o model farmakokinetyki populacji wykazała, że po zastosowaniu dawki 20 mg/kg mc. co 8 godzin osiągnięto 60% $T > MIC$ dla *P. aeruginosa* u 95% noworodków urodzonych przed czasem i u 91% noworodków urodzonych w terminie.

Osoby w podeszłym wieku

Badania farmakokinetyki u osób w podeszłym wieku (65-80 lat) wykazały zmniejszenie klirensu w osoczu, które korelowało z powiązanym z wiekiem zmniejszeniem klirensu kreatyniny i mniej wyraźnym obniżeniem klirensu pozanerkowego. Nie ma konieczności zmiany dawki u pacjentów w podeszłym wieku, poza przypadkami od umiarkowanych do ciężkich zaburzeń czynności nerek (patrz punkt 4.2).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania prowadzone na zwierzętach wykazały, że meropenem jest dobrze tolerowany przez nerki. Histologiczne dowody uszkodzenia kanalików nerkowych obserwowano u myszy i psów tylko przy dawkach 2000 mg/kg mc. i większych po podaniu jednorazowym oraz u małp przy dawkach 500 mg/kg mc w badaniu 7-dniowym.

Meropenem jest ogólnie dobrze tolerowany przez ośrodkowy układ nerwowy. Oddziaływanie na układ nerwowy było obserwowane w badaniach toksyczności ostrej u gryzoni po dawkach przekraczających 1000 mg/kg mc.

Po podaniu dożylnym, wartość LD_{50} meropenemu iv. u gryzoni wynosiła powyżej 2000 mg/kg mc.

W badaniach z powtarzanymi dawkami meropenemu, podawanymi do 6 miesięcy, obserwowano niewielkie skutki, w tym zmniejszenie liczby krwinek czerwonych u psów.

W przeprowadzonych konwencjonalnych badaniach u szczurów po dawkach do 750 mg/kg mc. i u małp po dawkach do 360 mg/kg mc. nie uzyskano dowodów na potencjalne działanie mutagenne, jak również na toksyczny wpływ na reprodukcję, w tym na działanie teratogenne.

Nie było dowodów zwiększonej wrażliwości na meropenem u młodych zwierząt w porównaniu z osobnikami dorosłymi. Preparat dożylny był dobrze tolerowany w badaniach u zwierząt.

Jedyny metabolit meropenemu miał podobny profil toksyczności w badaniach u zwierząt.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu węglan

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

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

6.3 Okres ważności

3 lata

Po odtworzeniu:

Udowodniono stabilność fizykochemiczną roztworu do infuzji w 9 mg/mL (0,9%) roztworze chlorku sodu przez:

- 3 godziny w temperaturze do 25°C oraz
- 24 godziny w warunkach chłodniczych (2-8°C).

Roztwór przygotowany poprzez rozpuszczenie w 50 mg/mL (5%) roztworze glukozy (dekstrozy) należy zużyć natychmiast.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, o ile metoda otwierania/rekonstytucji nie wyklucza ryzyka zanieczyszczenia mikrobiologicznego, produkt należy zużyć natychmiast. Jeśli produkt nie zostanie zużyty natychmiast, za czas i warunki przechowywania w trakcie użycia odpowiada użytkownik.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

Nie zamrażać sporządzonego roztworu.

Warunki przechowywania produktu po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Meropenem AptaPharma 2000 mg:

Krystaliczny proszek barwy białej do jasnożółtej w fiolce o pojemności 50 mL z bezbarwnego szkła typu I, z korkiem z gumy bromobutyłowej typu I i z zielonym aluminiowym wieczkiem typu *flip-off* z nakładką z PP.

Produkt dostarczany jest w opakowaniu po 6 fiolek.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

W celu sporządzenia roztworu do infuzji dożylnej należy rozpuścić produkt w:

- 9 mg/mL (0,9%) roztworze chlorku sodu lub
- 50 mg/mL (5%) roztworze glukozy (dekstrozy) do infuzji.

Każda fiolka służy do jednorazowego użycia.

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

Po rekonstytucji produkt ma postać przejrzystego bezbarwnego lub żółtego roztworu.

Roztwór należy wstrząsnąć przed użyciem. Roztwory przed podaniem należy ocenić wzrokowo czy nie zawiera cząstek stałych lub czy nie zmienił barwy. Należy stosować wyłącznie roztwór bezbarwny do żółtego, bez widocznych cząstek stałych.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Apta Medica Internacional d.o.o.
Likozarjeva Ulica 6
1000 Lubljana
Słowenia

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO