CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Meropenem AptaPharma, 500 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/ do infuzji
Meropenem AptaPharma, 1000 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/ do infuzji
Meropenem AptaPharma, 2000 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Meropenem AptaPharma 500 mg
Każda fiolka zawiera meropenem trójwodny, odpowiadający 500 mg meropenemu.

Meropenem AptaPharma 1000 mg
Każda fiolka zawiera meropenem trójwodny,odpowiadający 1000 mg meropenemu.

Meropenem AptaPharma 2000 mg
Każda fiolka zawiera meropenem trójwodny, odpowiadający 2000 mg meropenemu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:
Każda fiolka Meropenem AptaPharma 500 mg zawiera 104 mg sodu węglanu, co odpowiada 45 mg (1,96 mmol) sodu.

Każda fiolka Meropenem AptaPharma 1000 mg zawiera 208 mg sodu węglanu, co odpowiada 90mg (3,92 mmol) sodu.

Każda fiolka 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 wstrzykiwań/ do infuzji.
Krystaliczny proszek barwy białej do jasnożółtej.
Roztwór po rekonstytucji ma pH w zakresie 7,3 – 8,3

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Meropenem AptaPharma jest wskazany w leczeniu następujących zakażeń u dorosłych i u dzieci w wieku 3 miesięcy i starszych (patrz punkty 4.4 i 5.1):
- ciężkie zapalenie płuc, w tym szpitalne zapalenie płuc i zapalenie płuc związane ze sztuczną wentylacją (respiratorowe zapalenie płuc);
- zakażenia płuc i oskrzeli w przebiegu mukowiscydozy;
- powikłane zakażenia układu moczowego;
- powikłane zakażenia jamy brzusznej;
- zakażenia śródporodowe i poporodowe;
- powikłane zakażenia skóry i tkanek miękkich;
- ostre bakteryjne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych.

Produkt Meropenem AptaPharma może być stosowany w leczeniu gorączkujących pacjentów z neutropenią, u których występuje podejrzenie zakażenia bakteryjnego.

Leczenie pacjentów z bakteriemią, 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.
Dawka i czas trwania leczenia meropenemem powinny uwzględniać rodzaj leczonego 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 rodzajami bakterii (np. *Enterobacterales*, *Pseudomonas aeruginosa* czy *Acinetobacter* spp.) lub podczas leczenia bardzo ciężkich zakażeń.

Ponadto, należy rozważyć modyfikację dawkowania u pacjentów z niewydolnością nerek (patrz poniżej).

Dorośli i młodzież

Zakażenie	**Dawka podawana co 8 godzin**
Ciężkie zapalenie płuc, w tym szpitalne zapalenie płuc i tzw. respiratorowe zapalenie płuc	500 mg lub 1000 mg
Zapalenie oskrzeli i płuc w przebiegu mukowiscydozy	2000 mg
Powikłane zakażenia układu moczowego	500 mg lub 1000 mg
Powikłane zakażenia w obrębie jamy brzusznej	500 mg lub 1000 mg
Zakażenia śródporodowe i poporodowe	500 mg lub 1000 mg
Powikłane zakażenia skóry i tkanek miękkich	500 mg lub 1000 mg
Ostre bakteryjne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych	2000 mg
Leczenie gorączkujących pacjentów z neutropenią	1000 mg

Meropenem jest zazwyczaj podawany w postaci wlewu dożylnego trwającego około 15 do 30 minut (patrz punkty 6.2, 6.3 i 6.6).

Zamiennie, zamiast we wlewie, dawki do 1000 mg mogą być podawane w postaci wstrzyknięcia dożylnego trwającego około 5 minut. Dostępne są jedynie ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa podawania dawki 2 g drogą wstrzyknięcia dożylnego 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 jednostkowej 2000 mg.

Klirens kreatyniny (ml/min)	**Dawka (dawka jednostkowa 500 mg, 1 g lub 2 g, patrz tabela wyżej)**	**Częstość dawkowania**
26-50	jedna dawka jednostkowa	co 12 godzin
10-25	pół dawki jednostkowej	co 12 godzin
< 10	pół dawki jednostkowej	co 24 godziny

Meropenem jest usuwany z surowicy podczas hemodializy i hemofiltracji. Wymagana dawka powinna zostać podana po zakończeniu 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 klirensem 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 leku u dzieci 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**
Ciężkie zapalenie płuc, w tym szpitalne i tzw. respiratorowe zapalenie płuc.	10 lub 20 mg/kg mc.
Zapalenie oskrzeli i płuc w przebiegu mukowiscydozy	40 mg/kg mc.
Powikłane zakażenia układu moczowego	10 lub 20 mg/kg mc.
Powikłane zakażenia w obrębie jamy brzusznej	10 lub 20 mg/kg mc.
Złożone zakażenia skóry i tkanek miękkich	10 lub 20 mg/kg mc.
Ostre bakteryjne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych	40 mg/kg mc.
Leczenie gorączkujących pacjentów z neutropenią	20 mg/kg mc.

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 jest zazwyczaj podawany we wlewie dożylnym trwającym od 15 do 30 minut (patrz punkty 6.2, 6.3 i 6.6). Zamiennie, meropenem w dawkach do 20 mg/kg mc. może być podawany drogą wstrzyknięcia dożylnego trwającego około 5 minut. Dostępne są ograniczone dane dotyczące podawania dzieciom dawki 40 mg/kg mc. we wstrzyknięciu dożylnym (bolus).
Po odtworzeniu produkt ma postać 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 odpowiednie leki przeciwbakteryjne oraz ryzyko związane z wyborem leku w przypadku zakażenia bakterią oporną na karbapenemy.

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

Reakcje nadwrażliwości
Tak jak w przypadku leków przeciwbakteryjnych z grupy beta-laktamów, zgłaszano przypadki ciężkich i sporadycznie śmiertelnych reakcji nadwrażliwości (patrz punkty 4.3 i 4.8).

Pacjenci, u których występowały reakcje nadwrażliwości po karbapenemach, penicylinach lub innych lekach przeciwbakteryjnych 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 Lyella, 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.
W przypadku stosowania innych antybiotyków beta-laktamowych zgłaszano reakcje nadwrażliwości, które przechodziły w zespół Kounisa (ostry alergiczny skurcz tętnic wieńcowych, który może prowadzić do zawału mięśnia sercowego, patrz punkt 4.8).

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, 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).

Polekowe uszkodzenie wątroby
Podczas leczenia meropenemem należy ściśle monitorować czynność wątroby ze względu na ryzyko polekowego uszkodzenia wątroby (DILI, ang. drug-induced liver injury) (patrz punkt 4.8). Jeśli wystąpi ciężka postać DILI, przerwanie leczenia należy uznać za uzasadnione klinicznie. Leczenie meropenemem można wznowić tylko wtedy, gdy zostanie to uznane za konieczne do kontynuacji leczenia.

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

Potwierdzenie serokonwersji (obecności przeciwciał) w bezpośrednim teście antyglobulinowym (odczyn Coombsa)
Podczas leczenia meropenemem może występować dodatni wynik bezpośredniego lub pośredniego testu Coombsa.

Jednoczesne stosowanie meropenemu i kwasu walproinowego i (lub) walproinianu sodu / walpromidu
Nie zaleca się jednoczesnego stosowania meropenemu i kwasu walproinowego i (lub) walproinianu sodu / walpromidu (patrz punkt 4.5).

Meropenem AptaPharma zawiera sód
Meropenem AptaPharma 500 mg: ten produkt leczniczy zawiera 45 mg sodu na fiolkę, co odpowiada 2,3% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.
Meropenem AptaPharma 1000 mg: ten produkt leczniczy zawiera 90 mg sodu na fiolkę, co odpowiada 4,5% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.
Meropenem AptaPharma 2000 mg: Ten produkt leczniczy zawiera 180 mg sodu na fiolkę, co odpowiada 9% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych. Maksymalna dawka dobowa tego produktu leczniczego odpowiada 27% zalecanej przez WHO maksymalnej dobowej dawki sodu u osób dorosłych.
Meropenem AptaPharma 2000 mg jest produktem leczniczym o wysokiej zawartości sodu. Należy to uwzględnić zwłaszcza u pacjentów kontrolujących zawartość sodu w diecie.

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 meropenememem 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 meropenememem.

Nie prowadzono badań dotyczących wpływu meropenemu na stopień wiązania z białkami i metabolizm innych leków. Meropenem wiąże się z białkami osocza w tak małym stopniu, że nie jest spodziewane występowanie interakcji z innymi lekami, wynikających z tego mechanizmu.

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 (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
Nie ma danych lub są dostępne tylko ograniczone dane dotyczące stosowania meropenemu u kobiet w 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 podczas 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 obsługiwania maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania 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 (≥1/10), często (≥1/100, <1/10), niezbyt często (≥1/1000, <1/100), rzadko (≥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	zakażenia drożdżakowe jamy ustnej i pochwy
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Często	trombocytoza
	Niezbyt często	eozynofilia, małopłytkowość, leukopenia, neutropenia, agranulocytoza, niedokrwistość hemolityczna
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Niezbyt często	hipokaliemia
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; polekowe uszkodzenie wątroby (DILI)[1]
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	wysypka, świąd
	Niezbyt często	pokrzywka, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy (patrz punkt 4.4)

	Częstość nieznana	osutka polekowa z eozynofilią i objawami układowymi (DRESS), ostra uogólniona osutka krostkowa (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	odczyny zapalne, ból
	Niezbyt często	zakrzepowe zapalenie żył, ból w miejscu podania

[1] polekowe uszkodzenie wątroby (DILI) obejmuje zapalenie wątroby i niewydolność wątroby

Opis wybranych działań niepożądanych
Zespół Koniusa
Ostry alergiczny skurcz tętnic wieńcowych powiązany z reakcją alergiczną (zespół Koniusa) zgłaszano podczas stosowania innych antybiotyków beta-laktamowych (patrz punkt 4.4).

Dzieci
Meropenem AptaPharma jest zatwierdzony do stosowania u dzieci w wieku powyżej 3 miesięcy. Ograniczone dostępne dane wskazują na brak zwiększonego ryzyka 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 zmieniona tak, jak opisano w punkcie 4.2. Ograniczone doświadczenie kliniczne wskazuje, że w przypadku wystąpienia przedawkowania ewentualne reakcje niepożądane są zgodne z profilem działań niepożądanych opisanych w punkcie 4.8, mają niewielkie nasilenie i przemijają po zaprzestaniu stosowania lub po zmniejszeniu dawki leku. Należy rozważyć stosowanie leczenia objawowego.

U osób z prawidłową czynnością nerek lek 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 drobnoustrojów 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 oporne na karbapenemy na terenie Unii Europejskiej.

Nie występuje oporność krzyżowa wynikająca z mechanizmu działania pomiędzy meropenemem i lekami 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 wrażliwości mikrobiologicznej

Kryteria interpretacyjne MIC (minimalnego stężenia hamującego) dla badania wrażliwości zostały ustanowione przez European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) dla meropenemu. Są one wymienione tutaj:
https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

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
<u>Tlenowe Gram - dodatnie</u>
Enterococcus faecalis[$]
Staphylococcus aureus (metycylino wrażliwe)[£]
Staphylococcus species (metycylino 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 oporne na metycylinę są oporne na meropenem.
[†] Odsetek oporności ≥ 50% w jednym lub więcej krajów EU.

Nosacizna i melioidoza: stosowanie meropenemu u ludzi jest oparte na danych dotyczących wrażliwości drobnoustrojów *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 nosacizny 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-minutowym wlewie średnie C_{max} wynosi odpowiednio około 23, 49 i 115 µg/ml, a odpowiadające im wartości AUC wynosiły 39,3; 62,3 i 153 µg h/ml. Po infuzji trwającej 5 minut wartości C_{max} to 52 i 112 µg/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 wydalane 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 przeciwzakażeniowego, 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 o czasie.

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 umiarkowanych lub 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 g/kg mc.
Po podaniu dożylnym, wartość LD_{50} meropenemu. 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 stwierdzono zwiększonej wrażliwości na meropenem 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

Meropenem AptaPharma 500 mg: 4 lata
Meropenem AptaPharma 1000 mg: 4 lata
Meropenem AptaPharma 2000 mg: 3 lata

Po odtworzeniu:
Wstrzyknięcie
W celu przygotowania roztworu do szybkiego wstrzyknięcia dożylnego należy rozpuścić produkt w wodzie do wstrzykiwań, do otrzymania stężenia 50 mg/ml.

Udowodniono stabilność fizykochemiczną roztworu do szybkiego wstrzyknięcia przez 3 godziny w temperaturze 25°C oraz przez 12 godzin w temperaturze 2°C-8°C.

Z punktu widzenia czystości mikrobiologicznej, roztwór należy wykorzystać niezwłocznie, chyba że odtwarzanie/rozcieńczenie miało miejsce w kontrolowanych, zwalidowanych warunkach jałowych.

Jeśli produkt nie zostanie zużyty natychmiast, za warunki i czas przechowywania w trakcie użycia odpowiada użytkownik.

Infuzja
W celu sporządzenia roztworu do infuzji dożylnej należy rozpuścić produkt w 0,9% roztworze chlorku sodu do infuzji lub w 5% roztworze glukozy do infuzji, do otrzymania stężenia od 1 do 20 mg/mL.

Meropenem AptaPharma 500 mg:
Udowodniono stabilność fizykochemiczną roztworu do infuzji w 0,9% roztworze chlorku sodu przez 6 godzin w temperaturze 25°C oraz przez 24 godziny w temperaturze 2°C-8°C.

Meropenem AptaPharma 1000 mg:
Udowodniono stabilność fizykochemiczną roztworu do infuzji w 0,9% roztworze chlorku sodu przez 6 godzin w temperaturze 25°C oraz przez 24 godziny w temperaturze 2°C-8°C.

Meropenem AptaPharma 2000 mg:
Udowodniono stabilność fizykochemiczną roztworu do infuzji w 0,9% roztworze chlorku sodu przez 6 godzin w temperaturze 25°C oraz przez 24 godziny w temperaturze 2°C-8°C.

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

Z punktu widzenia czystości mikrobiologicznej, roztwór należy zużyć natychmiast, chyba że odtwarzanie/rozcieńczenie miało miejsce w kontrolowanych, zwalidowanych warunkach jałowych. Jeśli produkt nie zostanie zużyty natychmiast, za warunki i czas 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 rozpuszczeniu i rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Meropenem AptaPharma 500 mg:
Biały lub jasno żółty, krystaliczny proszek w fiolkce o pojemności 20 mL z bezbarwnego szkła typu III, z korkiem z gumy bromobutylowej o średnicy 20mm, z fioletowym aluminiowym wieczkiem i nakładką z PP typu *flip-off*, w tekturowym pudełku.

Meropenem AptaPharma 1000 mg:
Biały lub jasno żółty, krystaliczny proszek w fiolce o pojemności 20 mL z bezbarwnego szkła typu III, z korkiem z gumy bromobutylowej o średnicy 20mm, z szarym aluminiowym wieczkiem i nakładką z PP typu *flip-off* w tekturowym pudełku.

Produkt dostarczany jest w opakowaniach po 1 lub 10 fiolek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Meropenem AptaPharma 2000 mg:
Biały lub jasno żółty, krystaliczny proszek w fiolce o pojemności 50 mL z bezbarwnego szkła typu I, z korkiem z gumy bromobutylowej typu I i z zielonym aluminiowym wieczkiem typu flip-off z nakładką z PP w tekturowym pudełku.

Produkt leczniczy dostarczany jest w opakowaniach po 6 fiolek.

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

Wstrzyknięcie
W celu przygotowania meropenemu do szybkiego wstrzyknięcia dożylnego należy rozpuścić proszek w jałowej wodzie do wstrzykiwań.

Infuzja
W celu sporządzenia roztworu do infuzji dożylnej należy rozpuścić produkt w roztworze chlorku sodu 9 mg/mL (0,9%) do infuzji lub w roztworze glukozy (dekstrozy) 50 mg/mL (5%) do infuzji, do uzyskania końcowego stężenia od 1 do 20 mg/mL.

Każda fiolka służy do jednorazowego użycia.

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

Roztwór należy wstrząsnąć przed użyciem. Roztwór powinien być bezbarwny do żółtego.

Produkt 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

Meropenem AptaPharma, 500 mg: Pozwolenie nr 25195;
Meropenem AptaPharma, 1000 mg: Pozwolenie nr 25196;
Meropenem AptaPharma, 2000 mg: Pozwolenie nr 27704;

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15.03.2019
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 09.09.2022

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

09.2026