

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Meropenem AptaPharma 500 mg pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă  
Meropenem AptaPharma 1000 mg pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Meropenem AptaPharma 500 mg:

Fiecare flacon conține meropenem trihidrat 570 mg echivalent cu meropenem anhidru 500 mg.

Meropenem AptaPharma 1000 mg:

Fiecare flacon conține meropenem trihidrat 1140 mg echivalent cu meropenem anhidru 1000 mg.

Excipienți cu efect cunoscut:

Fiecare flacon de Meropenem AptaPharma 500 mg conține carbonat de sodiu 104 mg corespunzător la sodiu 45 mg (1,96 mmol).

Fiecare flacon de Meropenem AptaPharma 1000 mg conține carbonat de sodiu 208 mg corespunzător la sodiu 90 mg (3,92 mmol).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă.  
Pulbere cristalină de culoare albă până la galben deschis.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Meropenem AptaPharma este indicat pentru tratamentul următoarelor infecții la adulți, la copii cu vârsta peste 3 luni și adolescenți (vezi pct. 4.4 și 5.1):

- Pneumonie severă, inclusiv pneumonie nosocomială și pneumonie asociată cu ventilația asistată
- Infecții bronhopulmonare în fibroza chistică
- Infecții complicate ale tractului urinar
- Infecții complicate intra-abdominale
- Infecții intra- și postpartum
- Infecții complicate cutanate și ale țesuturilor moi
- Meningită bacteriană acută

Meropenem AptaPharma poate fi utilizat în tratamentul pacienților cu neutropenie care prezintă febră suspectată a fi cauzată de o infecție bacteriană.

Tratament pentru pacienți cu bacteriemie care apare în asociere cu sau este posibil asociată cu oricare dintre infecțiile enumerate mai sus.

Trebuie luate în considerare recomandările oficiale privind utilizarea corespunzătoare a antibioticelor.

## 4.2 Doze și mod de administrare

### Doze

Tabelul de mai jos furnizează recomandări generale cu privire la schemele de tratament.

Doza de meropenem administrată și durata tratamentului trebuie să fie în funcție de tipul infecției tratate, inclusiv severitatea acesteia și de răspunsul clinic.

O doză de până la 2000 mg de trei ori pe zi la adulți și adolescenți și o doză de până la 40 mg/kg de trei ori pe zi la copii, pot fi adecvate în mod special în cazul tratamentului unor tipuri de infecții cum sunt cele determinate de specii bacteriene mai puțin sensibile (de exemplu *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp.) sau a unor infecții foarte grave.

În cazul tratării pacienților cu insuficiență renală trebuie luate în considerare aspecte suplimentare în ceea ce privește schema de tratament (vezi mai jos).

### Adulți și adolescenți

<b>Infecție</b>	<b>Doza administrată la fiecare 8 ore</b>
Pneumonie severă, inclusiv pneumonie nosocomială și pneumonie asociată ventilației asistate	500 mg sau 1000 mg
Infecții bronhopulmonare în fibroza chistică	2000 mg
Infecții complicate ale tractului urinar	500 mg sau 1000 mg
Infecții complicate intra-abdominale	500 mg sau 1000 mg
Infecții intra- și post-partum	500 mg sau 1000 mg
Infecții complicate ale pielii și țesuturilor moi	500 mg sau 1000 mg
Meningită bacteriană acută	2000 mg
Tratamentului pacienților cu neutropenie febrilă	1000 mg

Meropenem se administrează de obicei prin perfuzie intravenoasă cu durată de aproximativ 15 până la 30 de minute (vezi pct. 6.2, 6.3 și 6.6).

Alternativ, dozele de până la 1000 mg pot fi administrate prin injecție intravenoasă în bolus, într-un interval de aproximativ 5 minute. Datele de siguranță disponibile sunt limitate în ceea ce privește administrarea unei doze de 2000 mg la adulți prin injecție intravenoasă în bolus.

### Insuficiența renală

Doza la adulți și adolescenți trebuie ajustată atunci când clearance-ul creatininei este mai mic de 51 ml/min, după cum este indicat mai jos. Datele sunt limitate în ceea ce privește administrarea dozelor ajustate în cazul unei unități de doză de 2000 mg.

<b>Clearance-ul creatininei (ml/min)</b>	<b>Doza</b> (pe baza intervalului de „unitate de doză” de 500 mg, 1000 mg sau 2000 mg, vezi tabelul de mai sus)	<b>Frecvență</b>
26-50	o unitate de doză	la fiecare 12 ore
10-25	jumătate dintr-o unitate de doză	la fiecare 12 ore
<10	jumătate dintr-o unitate de doză	la fiecare 24 ore

Meropenemul este eliminat prin hemodializă și hemofiltrație. Doza necesară trebuie administrată după terminarea ședinței de hemodializă.

Nu există recomandări stabilite privind schema de tratament la pacienții care efectuează ședințe de dializă peritoneală.

#### Insuficiența hepatică

Nu este necesară o ajustare a dozei la pacienții cu insuficiență hepatică (vezi pct. 4.4).

#### Doza la pacienții vârstnici

Nu este necesară o ajustare a dozei la pacienții vârstnici care au o funcție renală normală sau un clearance al creatininei mai mare de 50 ml/min.

#### Copii și adolescenți

##### Copii cu vârstă mai mică de 3 luni

Siguranța și eficacitatea tratamentului cu meropenem la copii cu vârstă sub 3 luni nu au fost stabilite și nu a fost precizată schema de tratament optimă. Cu toate acestea, date farmacocinetice limitate sugerează faptul că administrarea a 20 mg/kg la fiecare 8 ore poate fi o schemă de tratament adecvată (vezi pct. 5.2).

##### Copii cu vârstă cuprinsă între 3 luni și 11 ani, cu greutate corporală până la 50 kg

Schemele de tratament recomandate sunt prezentate în tabelul de mai jos:

<b>Infecție</b>	<b>Doza administrată la fiecare 8 ore</b>
Pneumonie severă, inclusiv pneumonie nosocomială și pneumonie asociată ventilației asistate	10 sau 20 mg/kg
Infecții bronhopulmonare în fibroza chistică	40 mg/kg
Infecții complicate ale tractului urinar	10 sau 20 mg/kg
Infecții complicate intra-abdominale	10 sau 20 mg/kg
Infecții complicate ale pielii și țesuturilor moi	10 sau 20 mg/kg
Meningită bacteriană acută	40 mg/kg
Tratamentul pacienților cu neutropenie febrilă	20 mg/kg

##### Copii și adolescenți cu greutatea corporală mai mare de 50 kg

Trebuie administrată doza recomandată unui adult.

Nu există experiență privind utilizarea la copii și adolescenți cu insuficiență renală.

#### Mod de administrare

Meropenem se administrează de obicei prin perfuzie intravenoasă cu durată de aproximativ 15 până la 30 de minute (vezi pct. 6.2, 6.3 și 6.6). Alternativ, dozele de meropenem de până la 20 mg/kg pot fi administrate în bolus intravenos, cu durată de aproximativ 5 minute. Datele de siguranță disponibile

sunt limitate pentru a susține administrarea unei doze de 40 mg/kg la copii prin injectare intravenoasă în bolus.

După reconstituire, medicamentul se prezintă sub forma unei soluții incoloră până la galben, lipsite de particule vizibile.

Pentru instrucțiuni privind reconstituirea medicamentului înainte de administrare, vezi pct 6.6.

### 4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct 6.1.

Hipersensibilitate la alte antibiotice din clasa carbapenemelor.

Hipersensibilitate severă (adică reacție anafilactică, reacție cutanată severă) la oricare alt tip de antibiotic betalactamic (adică peniciline sau cefalosporine).

### 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Alegerea meropenemului pentru tratamentul unui pacient trebuie să se facă luând în considerare utilizarea adecvată a unui antibiotic din clasa carbapenemelor în funcție de factori cum sunt severitatea infecției, prevalența rezistenței la alte antibiotice corespunzătoare și riscul de selecție a tulpinilor bacteriene rezistente la carbapeneme.

#### Rezistența la *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* și *Acinetobacter spp.*

Rezistența la peneme a *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* și *Acinetobacter spp.* variază în cadrul Uniunii Europene. Medicii care prescriu sunt sfătuiți să ia în considerare prevalența la nivel local a rezistenței acestor bacterii la peneme.

#### Reacții de hipersensibilitate

Similar tuturor antibioticelor betalactamice, au fost raportate reacții de hipersensibilitate grave și, ocazional, letale (vezi pct. 4.3 și 4.8).

Pacienții cu antecedente de hipersensibilitate la carbapeneme, peniciline sau alte antibiotice betalactamice pot prezenta hipersensibilitate și la meropenem. Înainte de inițierea tratamentului cu meropenem, trebuie făcută o anamneză atentă privind reacții anterioare de hipersensibilitate la antibioticele betalactamice.

Dacă apare o reacție alergică severă, trebuie să se întrerupă administrarea medicamentului și trebuie luate măsuri adecvate. Reacțiile adverse cutanate severe (RACS), cum ar fi sindromul Stevens-Johnson (SSJ), necroliza epidermică toxică (NET), reacția medicamentoasă cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS), eritemul multiform (EM) și pustuloza exantematoasă generalizată acută (PEGA) au fost raportate la pacienții cărora li s-a administrat meropenem (vezi pct. 4.8). Dacă apar semne și simptome care sugerează aceste reacții, meropenem trebuie retras imediat și trebuie luat în considerare un tratament alternativ.

#### Colita asociată utilizării de antibiotice

Colita asociată utilizării de antibiotice și colita pseudomembranoasă au fost raportate în cazul utilizării majorității antibioticelor, inclusiv meropenem și poate varia ca severitate de la o formă ușoară până la o formă care poate pune viața în pericol. Prin urmare, este important să se ia în considerare acest diagnostic la pacienții ce prezintă diaree în timpul sau în urma administrării de meropenem (vezi pct. 4.8). Trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului cu meropenem și administrarea unui tratament specific pentru *Clostridium difficile*. Medicamente care inhibă peristaltismul nu trebuie administrate.

### Convulsii

Crizele convulsive au fost raportate rar în timpul tratamentului cu carbapeneme, inclusiv meropenem (vezi pct. 4.8).

### Monitorizarea funcției hepatice

Funcția hepatică trebuie atent monitorizată în cursul tratamentului cu meropenem din cauza riscului de toxicitate hepatică (disfuncție hepatică însoțită de colestază și citoliză) (vezi pct. 4.8).

Utilizarea la pacienți cu afecțiuni hepatice: în cazul pacienților cu tulburări hepatice preexistente, funcția hepatică trebuie monitorizată în cursul tratamentului cu meropenem. Nu este necesară o ajustare a dozei (vezi pct. 4.2).

### Seroconversie la testul antiglobulinic direct (testul Coombs)

În cursul tratamentului cu meropenem este posibilă obținerea unui rezultat pozitiv la testul Coombs direct sau indirect.

### Utilizarea concomitentă cu acid valproic/ valproat de sodiu/ valpromidă

Nu se recomandă utilizarea concomitentă a meropenemului cu acidul valproic/ valproatul de sodiu/ valpromida (vezi pct. 4.5).

Meropenem AptaPharma conține sodiu.

Meropenem AptaPharma 500 mg: Acest medicament conține sodiu 45 mg (1,96 mmol) per flacon, echivalent cu 2,3% din aportul zilnic maxim recomandat de OMS de 2 g sodiu pentru un adult.

Meropenem AptaPharma 1000 mg: Acest medicament conține sodiu 90 mg (3,92 mmol) per flacon, echivalent cu 4,5% din aportul zilnic maxim recomandat de OMS de 2 g sodiu pentru un adult.

## **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile cu medicamente specifice în afară de probenecid.

Probenecidul se află în competiție cu meropenemul în procesul de secreție tubulară activă și, în acest fel, inhibă excreția renală de meropenem, având drept efect creșterea timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare și concentrația plasmatică a meropenemului. Se recomandă precauție în cazul administrării concomitente a probenecidului cu meropenemul.

Nu s-au efectuat studii pentru determinarea efectului potențial al meropenemului asupra legării de proteinele plasmatică ale altor medicamente sau a metabolizării altor medicamente. Cu toate acestea, legarea de proteinele plasmatică este atât de mică încât nu se așteaptă apariția unor interacțiuni cu alte medicamente pe baza acestui mecanism.

Au fost raportate scăderi ale concentrațiilor sanguine ale acidului valproic în cazul administrării concomitente cu carbapeneme, având ca rezultat o scădere de 60-100% a concentrațiilor sanguine ale acidului valproic în aproximativ două zile. Din cauza debutului rapid și scăderii marcate, se consideră că administrarea concomitentă a acidului valproic/ valproatului de sodiu/ valpromidei cu carbapeneme nu poate fi controlată și, ca urmare, trebuie evitată (vezi pct. 4.4).

### Anticoagulante orale

Administrarea concomitentă a antibioticelor cu warfarina poate amplifica efectele anticoagulante ale acestora. Au existat multe raportări privind creșterea efectului anticoagulant al medicamentelor anticoagulante administrate pe cale orală, inclusiv warfarina, la pacienți aflați sub antibioticoterapie concomitentă. Riscul poate varia în funcție de infecția preexistentă, de vârstă și de starea generală a pacientului, astfel încât contribuția antibioticului la creșterea INR (raportul internațional normalizat) este

dificil de evaluat. Se recomandă monitorizarea frecventă a INR pe durata și imediat după administrarea concomitentă a antibioticelor cu un medicament anticoagulant oral.

#### Copii și adolescenți

Studiile privind interacțiunile au fost efectuate doar la adulți.

### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

#### Sarcina

Datele privind utilizarea meropenemului la femeile gravide sunt absente sau limitate.

Studiile efectuate la animale nu au indicat prezența unor efecte nocive, directe sau indirecte, din punct de vedere al toxicității asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Ca măsură de precauție, este de preferat să se evite utilizarea meropenemului în timpul sarcinii.

#### Alăptarea

Cantități mici de meropenem au fost detectate în laptele uman. Meropenem nu trebuie utilizat la femeile care alăptează decât dacă beneficiul potențial pentru mamă justifică riscul potențial pentru copil.

### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje**

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Cu toate acestea, atunci când se conduc vehicule sau se folosesc utilaje, trebuie să se țină seama de faptul că au fost raportate pentru meropenem cefalee, parestezii și convulsii.

### **4.8 Reacții adverse**

#### Rezumatul profilului de siguranță

În cadrul unei analize care a inclus 4872 de pacienți cu 5026 expuneri terapeutice la meropenem, reacțiile adverse cel mai frecvent raportate la meropenem au fost diaree (2,3%), erupție cutanată tranzitorie (1,4%), greață/vărsături (1,4%) și inflamație apărută la locul de injectare (1,1%). Cele mai frecvente reacții adverse privind testele de laborator legate de utilizarea meropenemului au fost trombocitoza (1,6%) și creșterea valorilor serice ale enzimelor hepatice (1,5 - 4,3%).

#### Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

În tabelul de mai jos sunt prezentate toate reacțiile adverse pe aparate, sisteme și organe, în funcție de frecvența de apariție: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ); frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ); mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ); foarte rare ( $< 1/10000$ ) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

**Tabelul 1**

<b>Clasificarea pe aparate, sisteme și organe</b>	<b>Frecvență</b>	<b>Reacție adversă</b>
Infecții și infestări	Mai puțin frecvente	candidoză orală și vaginală
Tulburări hematologice și limfatice	Frecvente	trombocitemie
	Mai puțin frecvente	eozinofilie, trombocitopenie, leucopenie, neutropenie, agranulocitoză, anemie hemolitică
Tulburări ale sistemului	Mai puțin frecvente	angioedem, anafilaxie (vezi pct.

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție adversă
imunitar		4.3 și 4.4)
Tulburări psihice	Rare	delir
Tulburări ale sistemului nervos	Frecvente	cefalee
	Mai puțin frecvente	parestezie
	Rare	convulsii (vezi pct. 4.4)
Tulburări gastrointestinale	Frecvente	diaree, vărsături, greață, durere abdominală
	Mai puțin frecvente	colită asociată antibioterapiei (vezi pct. 4.4)
Tulburări hepatobiliare	Frecvente	creșterea valorilor serice ale transaminazelor, creșterea fosfatazei alcaline, creșterea lactat dehidrogenazei
	Mai puțin frecvente	creștere a bilirubinemiei
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente	erupție cutanată tranzitorie, prurit
	Mai puțin frecvente	urticarie, necroză epidermică toxică, sindrom Stevens-Johnson, eritem polimorf (vezi pct. 4.4)
	Cu frecvență necunoscută	reacție medicamentoasă cu eozinofilie și simptome sistemice (sindrom DRESS), pustuloza exantematoasă generalizată acută (PEGA) (vezi pct. 4.4)
Tulburări renale și ale căilor urinare	Mai puțin frecvente	creștere a creatininemiei, creștere a uremiei
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Frecvente	inflamație, durere
	Mai puțin frecvente	tromboflebită, durere la locul injectării

#### Copii și adolescenți

Meropenem este autorizat pentru copii cu vârsta peste 3 luni și adolescenți. Nu există nicio dovadă a unui risc crescut de reacție adversă la medicament la copii și adolescenți pe baza datelor disponibile limitate. Toate rapoartele primite au fost în concordanță cu evenimente observate la populația adultă.

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la:

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478-RO

e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro)

Website: [www.anm.ro](http://www.anm.ro)

#### **4.9 Supradozaj**

Supradozajul relativ este posibil la pacienți cu insuficiență renală dacă doza nu este ajustată conform celor descrise la pct. 4.2. Experiența limitată, ulterioară punerii pe piață, indică faptul că, dacă apar reacții adverse în urma supradozajului, acestea sunt în conformitate cu profilul reacțiilor adverse descris la pct. 4.8, sunt în general de severitate mică și se rezolvă prin întreruperea tratamentului sau scăderea dozei. Trebuie luat în considerare tratamentul simptomatic.

La pacienții cu funcție renală normală, se produce o eliminare renală rapidă.

Meropenem și metabolitul său sunt eliminați prin hemodializă.

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antibiotice de uz sistemic, carbapeneme, codul ATC: J01DH02.

#### Mecanism de acțiune

Acțiunea bactericidă a meropenemului se exercită prin inhibarea sintezei peretelui celular bacterian la bacteriile Gram-pozitiv și Gram-negativ, prin legarea de proteinele de legare a penicilinei (penicillin-binding proteins, PBP).

#### Relația farmacocinetică/farmacodinamică (FC/FD)

S-a constatat că, similar cu alte antibiotice betalactamice, timpul în care concentrațiile de meropenem depășesc concentrațiile minime inhibitorii CMI ( $T > CMI$ ) se corelează cel mai bine cu eficiența. În modelele preclinice, activitatea meropenemului a fost demonstrată atunci când concentrațiile plasmatice au depășit CMI pentru organismele infectante, pentru aproximativ 40% din intervalul de dozare. Această țintă nu a fost stabilită clinic.

#### Mecanism de rezistență

Rezistența bacteriană la meropenem poate rezulta din: (1) scăderea permeabilității membranei externe a bacteriilor Gram-negativ (din cauza diminuării producției de porine) (2) reducerea afinității PBP țintă (3) creșterea expresiei componentelor pompei de eflux și (4) producția de beta-lactamaze care pot hidroliza carbapenemele.

În Uniunea Europeană au fost raportate focare localizate de infecții determinate de bacterii rezistente la carbapeneme.

Nu există rezistență încrucișată între meropenem și alte medicamente, cum sunt chinolonele, aminoglicozidele, macrolidele sau tetraciclinele. Cu toate acestea, microorganismele pot manifesta rezistență la mai multe clase de medicamente antibacteriene, când mecanismul implicat include impermeabilitate și/sau pompă (pompe) de eflux.

#### Valori critice

Valorile critice ale CMI clinice stabilite de EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) sunt prezentate mai jos.

#### **Valori critice EUCAST ale CMI clinice pentru meropenem (2021-01-01, v11.0)**

<b>Microorganism</b>	<b>Sensibil (S) (mg/l)</b>	<b>Rezistent (R) (mg/l)</b>
<i>Enterobacteriaceae</i>	$\leq 2$	$> 8$
<i>Pseudomonas</i> spp.	$\leq 2$	$> 8$



Microorganism	Sensibil (S) (mg/l)	Rezistent (R) (mg/l)
<i>Acinetobacter</i> spp.	≤ 2	> 8
<i>Streptococcus</i> grup A, B, C și G	nota <sup>4</sup>	nota <sup>4</sup>
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (alte infecții decât meningita) <sup>1</sup>	≤ 2	> 2
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (meningita) <sup>2</sup>	≤ 0,25	> 0,25
Grupul <i>Viridans</i> de streptococi	≤ 2	> 2
<i>Enterococcus</i> spp.	--	--
<i>Staphylococcus</i> spp.	nota <sup>3</sup>	nota <sup>3</sup>
<i>Moraxella catarrhalis</i> <sup>5</sup>	≤ 2	> 2
<i>Haemophilus influenzae</i> (alte infecții decât meningita) <sup>1</sup>	≤ 2	> 2
<i>Haemophilus influenzae</i> (meningita) <sup>2</sup>	≤ 0,25	> 0,25
<i>Neisseria meningitidis</i> (meningita) <sup>5</sup>	≤ 0,25	> 0,25
Anaerobi gram-pozitiv cu excepția <i>Clostridium difficile</i>	≤ 2	> 8
Anaerobi gram-negativ	≤ 2	> 8
<i>Listeria monocytogenes</i>	≤ 0,25	> 0,25
Valori critice care nu sunt legate de specie	≤ 2	> 8

<sup>1</sup> Nu în cazul meningitei (meropenemul este singura carbapenemă utilizată în tratamentul meningitei).

<sup>2</sup> Meropenemul este singura carbapenemă utilizată în tratamentul meningitei.

<sup>3</sup> Sensibilitatea stafilococilor la carbapeneme se deduce din sensibilitatea la cefoxitină.

<sup>4</sup> Sensibilitatea streptococilor grup A, B, C și G la carbapeneme se deduce din sensibilitatea la benzilpenicilină.

<sup>5</sup> Tulpinile izolate care nu prezintă sensibilitate sunt rare sau nu au fost încă raportate. Testele pentru identificare și sensibilitate la antibiotice efectuate asupra unor astfel de tulpini izolate trebuie confirmate iar tulpinile izolate trebuie trimise la un laborator de referință.

-- = Nu se recomandă testarea sensibilității deoarece specia este o țintă slabă pentru terapia medicamentoasă. Tulpinile izolate pot fi raportate ca R, fără testare prealabilă.

Prevalența rezistenței dobândite poate varia în funcție de regiunea geografică și în timp pentru speciile selectate și sunt necesare informații locale despre rezistență, în special în tratamentul infecțiilor severe. Dacă este necesar, se va apela la sfaturile experților când prevalența locală a rezistenței este de așa fel încât utilitatea medicamentului este incertă în tratamentul infecțiilor determinate de anumite tulpini.

Tabelul următor cu microorganismele enumerate este alcătuit pe baza experienței clinice și a ghidurilor terapeutice.

### **Specii frecvent sensibile**

#### Aerobi Gram-pozitiv

*Enterococcus faecalis* <sup>§</sup>

*Staphylococcus aureus* (tulpini sensibile la metilicilină) <sup>£</sup>

Speciile de *Staphylococcus* (tulpini sensibile la metilicilină) inclusiv *Staphylococcus epidermidis*

*Streptococcus agalactiae* (Grup B)

Grupul *Streptococcus milleri* (*S. anginosus*, *S. constellatus* și *S. intermedius*)

*Streptococcus pneumoniae*

*Streptococcus pyogenes* (Grup A)

Aerobi Gram-negativ

*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*

Anaerobi Gram-pozitiv

*Clostridium perfringens*  
*Peptoniphilus asaccharolyticus*  
Speciile de *Peptostreptococcus* (incluzând *P. micros*, *P. anaerobius*, *P. magnus*)

Anaerobi Gram-negativ

*Bacteroides caccae*  
Grupul *Bacteroides fragilis*  
*Prevotella bivia*  
*Prevotella disiens*

**Speciile în cazul cărora rezistența dobândită ar putea reprezenta o problemă**

Aerobi Gram-pozitiv

*Enterococcus faecium*<sup>§†</sup>

Aerobi Gram-negativ

Speciile de *Acinetobacter*  
*Burkholderia cepacia*  
*Pseudomonas aeruginosa*

**Microorganisme natural rezistente**

Aerobi Gram-negativ

*Stenotrophomonas maltophilia*  
*Legionella* species

Alte microorganisme

*Chlamydophila pneumoniae*  
*Chlamydophila psittaci*  
*Coxiella burnetii*  
*Mycoplasma pneumoniae*

<sup>§</sup> Specii care demonstrează o sensibilitate intermediară naturală

<sup>£</sup> Toți stafilococii rezistenți la meticilină sunt rezistenți la meropenem

<sup>†</sup> Rata de rezistență ≥ 50% în una sau mai multe țări UE

Morvă și melioidoză: utilizarea meropenemului la oameni se bazează pe datele de sensibilitate in vitro pentru *B. mallei* și *B. pseudomallei* și pe date limitate la oameni. Medicii curanți trebuie să se raporteze la ghidurile naționale și/sau internaționale referitoare la tratamentul pentru morvă și melioidoză.

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

La subiecții sănătoși, valoarea medie a timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de aproximativ 1 oră; valoarea medie a volumului de distribuție este de aproximativ 0,25 l/kg (11-27 l) iar valoarea medie a clearance-ului este de 287 ml/min la 250 mg, scăzând până la 205 ml/min la 2000 mg. Administrarea dozelor de 500, 1000 și 2000 mg prin perfuzie cu durata de 30 minute au determinat valori medii a  $C_{max}$  de aproximativ 23, 49 și, respectiv, 115  $\mu\text{g/ml}$ , corespunzând unor valori ale ASC de 39,3, 62,3 și, respectiv, 153  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ . În urma administrării prin perfuzie cu durata de 5 minute, valorile  $C_{max}$  au fost de 52 și 112  $\mu\text{g/ml}$  pentru doza de 500 și, respectiv, de 1000 mg. Când sunt administrate doze repetate la fiecare 8 ore subiecților cu funcție renală normală, nu are loc acumularea meropenemului.

Un studiu care a înrolat 12 pacienți cărora li s-a administrat 1000 mg meropenem pentru infecțiile intraabdominale la fiecare 8 ore după intervenția chirurgicală a demonstrat o  $C_{max}$  și un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare comparabile cu cele observate la subiecții sănătoși, dar un volum de distribuție mai mare, cu o valoare de 27 l

### Distribuție

Valoarea medie a proporției de legare de proteinele plasmatică a meropenemului a fost de aproximativ 2% și a fost independentă de concentrație. După administrarea rapidă (5 minute sau mai puțin) farmacocinetica este biexponențială, aspect mult mai puțin evidențiat după o perfuzie cu durata de 30 de minute. S-a demonstrat că meropenemul pătrunde bine în mai multe lichide și țesuturi: inclusiv în plămâni, secreții bronșice, bilă, lichid cefalorahidian, țesuturi de la nivelul aparatului genital, la nivel cutanat, fascii, mușchi și exudate peritoneale.

### Metabolizare

Meropenemul este metabolizat prin hidrolizarea inelului betalactamic, generând un metabolit inactiv din punct de vedere microbiologic. *In vitro*, meropenemul demonstrează sensibilitate redusă la hidrolizarea de către dehidropeptidaza-I (DHP-I) umană, comparativ cu imipenemul, nefiind necesară administrarea concomitentă a inhibitorului DHP-I.

### Eliminare

Meropenemul este, în principal, excretat sub formă nemodificată pe cale renală; aproximativ 70% (50-75%) din doză se excretă nemodificată în decurs de 12 ore. Suplimentar 28% din doză este recuperată ca metabolit inactiv din punct de vedere microbiologic. În materiile fecale s-a regăsit numai aproximativ 2% din doză. Clearance-ul renal măsurat și efectul probenecidului arată că meropenemul este supus atât filtrării, cât și secreției tubulare.

### Insuficiența renală

Insuficiența renală rezultă din valorile plasmatică mai mari ale ASC și un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare mai lung demonstrate pentru meropenem. Au existat creșteri ale ASC de 2,4 ori la pacienții cu insuficiență moderată (ClCr 33-74 ml/min), de 5 ori în cazul insuficienței severe (ClCr 4-23 ml/min) și de 10 ori la pacienții hemodializați (ClCr <2 ml/min), comparativ cu subiecții sănătoși (ClCr >80 ml/min). ASC a metabolizilor inactivi din punct de vedere microbiologic cu inel deschis a fost, de asemenea, considerabil crescută la pacienții cu insuficiență renală. Se recomandă ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală moderată și severă (vezi pct. 4.2).

Meropenemul este eliminat prin hemodializă, în timpul hemodializei clearance-ul fiind de aproximativ 4 ori mai mare decât la pacienții cu anurie.

### Insuficiența hepatică

Un studiu efectuat la pacienți cu ciroză alcoolică nu a arătat niciun efect al afecțiunii hepatice asupra farmacocineticii meropenemului după administrarea de doze repetate.

### Pacienți adulți

Studiile farmacocinetice efectuate la pacienți nu au demonstrat diferențe semnificative din punct de vedere farmacocinetic prin comparație cu subiecții sănătoși având o stare echivalentă a funcției renale. Un model populațional dezvoltat pe baza datelor provenite de la 79 de pacienți cu infecție intra-abdominală sau pneumonie a arătat existența unei dependențe a volumului central de greutatea corporală și a clearance-ului creatininei și de vârstă.

### Copii și adolescenți

Farmacocinetica la sugari, copii și adolescenți cu infecții tratați cu doze de 10, 20 și 40 mg/kg a evidențiat valori ale  $C_{max}$  aproximativ echivalente cu cele observate la adulți după administrarea unor doze de 500, 1000, respectiv 2000 mg. Comparația a demonstrat parametri farmacocinetici consecvenți între doze și timpi de înjumătățire plasmatică prin eliminare similari cu cei observați la adulți, cu excepția celor mai mici subiecți (<6 luni  $t_{1/2}$  1,6 ore). Valorile medii ale clearance-ului meropenemului au fost de 5,8 ml/min/kg (6-12 ani), 6,2 ml/min/kg (2-5 ani), 5,3 ml/min/kg (6-23 luni) și 4,3 ml/min/kg (2-5 luni). Aproximativ 60% din doză este excretată în urină după 12 ore, alte 12% fiind excretate sub forma metabolitului. Concentrațiile meropenemului în LCR la copiii și adolescenți cu meningită sunt de aproximativ 20% din valorile plasmatiche concomitente, cu toate că există variații semnificative inter-individuale.

Farmacocinetica meropenemului la nou-născuții care necesită tratament antiinfecțios a demonstrat valori mai mari ale clearance-ului la nou-născuții cu vârstă cronologică sau gestațională mai mare, cu o medie generală al timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare de 2,9 ore. Simularea Monte Carlo bazată pe un model de FC populațională a demonstrat că o schemă de administrare de 20 mg/kg la 8 ore a dus la obținerea a  $T > CMI$  de 60% pentru *P. aeruginosa* pentru 95% dintre prematuri și 91% dintre copiii născuți la termen.

### Vârstnici

Studiile de farmacocinetică la subiecți vârstnici sănătoși (cu vârsta de 65-80 ani) au demonstrat o reducere a clearance-ului plasmatic care s-a corelat cu o reducere legată de vârstă a clearance-ului creatininei și o reducere mai mică a clearance-ului non-renal. Nu este necesară o ajustare a dozei la pacienții vârstnici, cu excepția celor cu insuficiență renală moderată până la severă (vezi pct. 4.2).

## **5.3 Date preclinice de siguranță**

Studiile la animale indică faptul că meropenemul este bine tolerat la nivel renal. Dovezile histologice ale leziunilor tubulare renale au fost observate la șoareci și câini numai la doze de 2000 mg/kg și mai mari, după o singură administrare și la maimuțe la doze de 500 mg/kg într-un studiu cu durată de 7 zile.

Meropenemul este, în general, bine tolerat la nivelul sistemului nervos central. Efectele au fost observate în studiile privind toxicitatea după doză unică la rozătoare la doze mai mari de 1000 mg/kg.

$DL_{50}$  a meropenemului administrat intravenos la rozătoare este mai mare de 2000 mg/kg.

În studii cu doze repetate și cu durată de până la 6 luni, au fost observate numai efecte minore, inclusiv o scădere a parametrilor eritrocitari la câini.

Nu au existat dovezi de potențial mutagenic într-o baterie de teste convenționale și nici dovezi de

toxicitate asupra funcției de reproducere sau de potențial teratogenic în studiile efectuate la șobolani cu doze de până la 750 mg/kg și la maimuțe cu doze de până la 360 mg/kg.

Nu au existat dovezi de creștere a sensibilității la meropenem la pui, comparativ cu animalele adulte. Formularea pentru administrare intravenoasă a fost bine tolerată în studiile efectuate la animale.

Singurul metabolit al meropenemului a avut un profil de toxicitate similar în studiile efectuate la animale.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Carbonat de sodiu

### **6.2 Incompatibilități**

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

4 ani.

#### După reconstituire:

#### **Administrare intravenoasă prin injectare în bolus**

Soluția pentru injectarea în bolus este obținută prin dizolvarea medicamentului în apă pentru preparate injectabile, sterilă, până se atinge o concentrație finală de 50 mg/ml.

Stabilitatea chimică și fizică a soluției obținute pentru administrarea în bolus a fost demonstrată pentru 3 ore la temperaturi de până la 25°C sau pentru 12 ore în condiții de păstrare la frigider (2-8°C).

Din punct de vedere microbiologic, cu excepția situației în care metoda de deschidere/ reconstituire/ diluare înlătură riscul de contaminare microbiologică, medicamentul trebuie utilizat imediat.

Dacă nu este utilizat imediat, responsabilitatea în ceea ce privește timpul și condițiile de păstrare până la administrare revine utilizatorului.

#### **Administrarea intravenoasă prin perfuzare**

Soluția perfuzabilă este obținută prin dizolvarea medicamentului fie în soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), fie în soluție perfuzabilă de glucoză 50 mg/ml (5%) până se atinge o concentrație finală cuprinsă între 1 și 20 mg/ml.

Stabilitatea chimică și fizică a soluției perfuzabile obținută prin dizolvarea medicamentului în soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) a fost demonstrată pentru 6 ore la temperaturi de până la 25°C sau pentru 24 ore în condiții de păstrare la frigider (2-8°C).

Din punct de vedere microbiologic, cu excepția situației în care metoda de deschidere/ reconstituire/ diluare înlătură riscul de contaminare microbiologică, medicamentul trebuie utilizat imediat.

Dacă nu este utilizat imediat, responsabilitatea în ceea ce privește timpul și condițiile de păstrare până la administrare revine utilizatorului.

Soluția perfuzabilă de medicament, reconstituită cu soluție de glucoză 50 mg/ml (5%), trebuie utilizată imediat.

#### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra la temperaturi sub 30°C.

Soluția reconstituită nu trebuie congelată.

Pentru condițiile de păstrare după reconstituirea și diluarea medicamentului, vezi pct. 6.3.

#### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

##### Meropenem AptaPharma 500 mg:

Pulbere cristalină de culoare albă până la galben deschis condiționată într-un flacon din sticlă transparentă de tip III, cu capacitatea de 20 ml, prevăzut cu dop din cauciuc bromobutlic și capsă detașabilă din aluminiu și plastic, de culoare violet.

##### Meropenem AptaPharma 1000 mg:

Pulbere cristalină de culoare albă până la galben deschis condiționată într-un flacon din sticlă transparentă de tip III, cu capacitatea de 20 ml, prevăzut cu dop din cauciuc bromobutlic și capsă detașabilă din aluminiu și plastic, de culoare gri.

Medicamentul este disponibil în cutii a câte 1 sau 10 flacoane.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaje să fie comercializate.

#### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

##### **Administrare injectabilă**

Meropenemul destinat administrării injectabile intravenoase în bolus trebuie reconstituit cu apă pentru preparate injectabile, sterilă.

##### **Perfuzare**

Pentru administrarea prin perfuzare intravenoasă, conținutul flacoanelor de meropenem poate fi reconstituit direct cu soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau soluție perfuzabilă de glucoză 50 mg/ml (5%).

Fiecare flacon este numai pentru o singură utilizare.

La prepararea și administrarea soluțiilor trebuie să se utilizeze tehnicile de asepsie și antisepsie standard.

După reconstituire, medicamentul se prezintă sub forma unei soluții incolore până la galben, lipsite de particule vizibile.

Soluția trebuie agitată înainte de utilizare. Soluția trebuie inspectată vizual pentru depistarea eventualelor particule sau a pierderii culorii, înainte de administrare. Trebuie utilizate doar soluțiile lipsite de particule, incolore până la galben.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

**7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Apta Medica Internacional d.o.o.  
Likozarjeva Ulica 6, 1000 Ljubljana, Slovenia

**8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

14617/2022/01-02

14618/2022/01-02

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: Ianuarie 2019  
Data reînnoirii autorizației: August 2022

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Iunie 2023