

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Meropenem AptaPharma 2000 mg pulbere pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare flacon conține meropenem 2000 mg (sub formă de meropenem trihidrat 2280 mg)

Excipienți cu efect cunoscut:

Fiecare flacon de Meropenem AptaPharma 2000 mg conține carbonat de sodiu 416 mg corespunzător la sodiu 180 mg (7,85 mmol).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru soluție perfuzabilă.

Pulbere cristalină de culoare albă până la galben deschis.

Soluția are un pH cuprins între 7,3 și 8,3.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Meropenem AptaPharma 2000 mg este indicat pentru tratamentul următoarelor infecții la adulți, la copii cu vârsta peste 3 luni și adolescenți (vezi pct. 4.4 și 5.1):

- Infecții bronhopulmonare în fibroza chistică
- Meningită bacteriană acută

Tratamentul pentru pacienții 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 unor infecții foarte severe.

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

Infecție	Doza administrată la fiecare 8 ore
Infecții bronhopulmonare în fibroza chistică	2000 mg
Meningită bacteriană acută	2000 mg

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

Datele de siguranță disponibile sunt limitate în ceea ce privește administrarea unei doze de 2000 mg la adulți prin injectare intravenoasă în bolus.

Insuficiența renală

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

Clearance-ul creatininei (ml/minut)	Doza (pe baza intervalului de „unitate,, de doză de 2000 mg, vezi tabelul de mai sus)	Frecvență
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 hemofiltrare. 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/minut.

Copii și adolescenți

Copii cu vârsta mai mică de 3 luni

Siguranța și eficacitatea tratamentului cu meropenem la copiii cu vârsta 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 vârsta cuprinsă între 3 luni și 11 ani, cu greutatea corporală până la 50 kg

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

Infecție	Doza administrată la fiecare 8 ore
Infecții bronhopulmonare în fibroza chistică	40 mg/kg
Meningită bacteriană acută	40 mg/kg

Datele de siguranță disponibile sunt limitate pentru a susține administrarea unei doze de 40 mg/kg la copii sub formă de bolus intravenos.

Pot fi disponibile pe piață alte concentrații de Meropenem AptaPharma/alte medicamente care conțin meropenem, care sunt mai potrivite pentru dozarea la copii sub 50 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 AptaPharma se administrează prin perfuzie intravenoasă cu durata de aproximativ 15 până la 30 de minute (vezi pct. 6.2, 6.3 și 6.6).

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 (de exemplu reacție anafilactică, reacție cutanată severă) la orice alt tip de antibiotic betalactamic (de exemplu 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 fi hipersensibili 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. La pacienții cărora li s-a administrat meropenem au fost raportate reacții adverse cutanate severe (RACS), cum ar fi sindrom Stevens-Johnson (SJS), necroliză epidermică toxică (NET), reacție medicamentoasă cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS), eritem polimorf (EP) și pustuloză exantematică acută generalizată (PEAG) (vezi pct. 4.8). Dacă apar semne și simptome care sugerează aceste reacții, meropenemul 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.

Acest medicament conține sodiu 180 mg per flacon echivalentul a 9,0 % din doza zilnică maximă de 2 g de sodiu recomandată de OMS pentru un adult.

Doza zilnică maximă a acestui produs este echivalentă cu 27% din doza zilnică maximă de sodiu recomandată de OMS.

Meropenem AptaPharma 2000 mg este considerat un conținut ridicat de sodiu. Acest lucru trebuie luat în considerare în special pentru cei care urmează o dietă săracă în sare.

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 sau 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 concentrației sanguine a acidului valproic în cazul administrării concomitente cu carbapeneme, având ca rezultat o scădere de 60-100% a valorilor 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 acesteia. 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

Studii 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 dăunătoare, 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 dureri de cap, 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

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție adversă
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 psihiatrice	Rare	delir
Tulburări ale sistemului imunitar	Mai puțin frecvente	angioedem, anafilaxie (vezi pct. 4.3 și 4.4)
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, necroliză epidermică toxică, sindrom Stevens-Johnson, eritem polimorf (vezi pct. 4.4)
	Cu frecvență necunoscută	reacție medicamentoasă cu eozinofilie și simptome sistemice (sindrom DRESS), pustuloză exantematoasă acută generalizată (PEAG) (vezi pct. 4.4)

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție adversă
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

Agencia Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro

Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Supradozajul relativ este posibil la pacienții 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, v 11.0)

Microorganism	Sensibil (S) (mg/l)	Rezistent (R) (mg/l)
<i>Enterobacterales</i> (alte indicații decât meningita)	≤ 2	> 8
<i>Enterobacterales</i> (meningită)	≤ 2	≥ 2
<i>Pseudomonas</i> spp. (alte indicații decât meningita)	≤ 2	> 8
<i>Pseudomonas</i> spp. (meningita)	≤ 2	≥ 2
<i>Acinetobacter</i> spp. (alte indicații decât meningita)	≤ 2	> 8
<i>Acinetobacter</i> spp. (meningita)	≤ 2	≥ 2
<i>Streptococcus</i> grup A, B, C și G	nota 1	nota 1
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (alte indicații decât meningita)	≤ 2	> 2
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (meningita)	≤ 0,25	> 0,25
Grupul <i>Viridans</i> de streptococi	≤ 2	> 2
<i>Staphylococcus</i> spp.	nota 2	nota 2
<i>Moraxella catarrhalis</i> ³	≤ 2	> 2
<i>Haemophilus influenzae</i> (alte indicații decât meningita)	≤ 2	> 2
<i>Haemophilus influenzae</i> (meningita)	≤ 0,25	> 0,25
<i>Neisseria meningitidis</i> (alte indicații decât meningita)	nota 4	nota 4
<i>Neisseria meningitidis</i> ^{3,4} (meningita)	≤ 0,25	> 0,25
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	IE	IE
Anaerobi gram-pozitiv	≤ 2	> 8

Microorganism	Sensibil (S) (mg/l)	Rezistent (R) (mg/l)
cu excepția <i>Clostridioides difficile</i>		
Anaerobi gram-negativ	≤ 2	> 8
<i>Listeria monocytogenes</i>	≤ 0,25	> 0,25
<i>Aerococcus sanguinicola</i> și <i>urinae</i>	≤ 0.25	> 0.25
<i>Kingella kingae</i>	≤ 0.03	> 0.03
<i>Achromobacter xylosoxidans</i>	≤ 1	> 4
<i>Bacillus spp. cu excepția B. anthracis</i>	≤ 0.25	> 0.25
<i>Burkholderia pseudomallei</i>	≤ 2	> 2
Valori critice care nu sunt legate de specie	≤ 2	> 8

¹ Sensibilitatea streptococilor grup A, B, C și G la carbapeneme se deduce din sensibilitatea la benzilpenicilină.

² Sensibilitatea stafilococilor la carbapenemice este dedusă din sensibilitatea la cefoxitină.

³ Tulpinile izolate care nu prezintă sensibilitate sunt foarte 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.

⁴ Punctele de întrerupere pentru infecțiile sistemice grave cu *N. meningitidis* (meningită cu sau fără septicemie) au fost determinate numai pentru meropenem. Punctul de întrerupere pentru meningită poate fi utilizat pentru a clasifica meropenemul pentru alte infecții grave.

IE: Dovezi insuficiente că organismul sau grupul respectiv este o țintă bună pentru terapia cu agentul respectiv.

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 recomandărilor terapeutice.

Specii frecvent sensibile

Aerobi Gram-pozitiv

Enterococcus faecalis^s

Staphylococcus aureus (tulpini sensibile la meticilină)^t

Speciile de *Staphylococcus* (tulpini sensibile la meticilină) 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^{§†}

Aerobi Gram-negativ

Speciile de *Acinetobacter*
Burkholderia cepacia
Pseudomonas aeruginosa

Microorganisme natural rezistente

Aerobi Gram-negativ

Stenotrophomonas maltophilia
Legionella species

Alte microorganisme

Chlamydomphila pneumoniae
Chlamydomphila psittaci
Coxiella burnetii
Mycoplasma pneumoniae

[§] Specii care demonstrează o sensibilitate intermediară naturală

^ε Toți stafilococii rezistenți la meticilină sunt rezistenți la meropenem

[†] 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/minut la 250 mg, scăzând până la 205 ml/minut 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 plasmaticice 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. Un plus de 28% 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 plasmaticice 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/minut), de 5 ori în cazul insuficienței severe (ClCr 4-23 ml/minut) și de 10 ori la pacienții hemodializați (ClCr <2 ml/minut), comparativ cu subiecții sănătoși (ClCr >80 ml/minut). 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 de clearance-ul 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 timpii de înjumătățire plasmatică prin eliminare similari cu cei observați la adulți, cu excepția celor mai mici (<6 luni $t_{1/2}$ 1,6 ore). Valorile medii ale clearance-ului meropenemului au fost de 5,8 ml/minut/kg (6-12 ani), 6,2 ml/minut/kg (2-5 ani), 5,3 ml/min/kg (6-23 luni) și 4,3 ml/minut/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 populațional FC a demonstrat că o schemă de administrare de 20 mg/kg la 8 ore a dus la obținerea a $T > C_{MI}$ 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} al 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 câine.

Nu au existat dovezi de potențial mutagen într-o baterie de teste convenționale și nici dovezi de toxicitate asupra funcției de reproducere sau de potențial teratogen în studiile efectuate la șobolan cu doze de până la 750 mg/kg și la maimuță 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 animal.

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

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

3 ani.

După reconstituire:

Stabilitatea chimică și fizică a soluției perfuzabilă obținută prin dizolvarea medicamentului în soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) a fost demonstrată pentru:

- 3 ore la temperaturi de până la 25°C și
- 24 ore în condiții de păstrare la frigider (2-8°C).

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

Din punct de vedere microbiologic, cu excepția cazului în care metoda de deschidere/reconstituire exclude riscul de contaminare microbiologică, produsul trebuie utilizat imediat.

În cazul în care nu este utilizat imediat, timpii și condițiile de păstrare în timpul utilizării sunt responsabilitatea utilizatorului.

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 medicamentului, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Meropenem AptaPharma 2000 mg:

Pulbere cristalină de culoare albă până la galben deschis condiționată într-un flacon de 50 ml din sticlă de tip I, transparentă, incoloră, prevăzut cu dop din cauciuc bromobutilic tip I și capsă detașabilă de culoare verde (din polipropilenă și aluminiu).

Medicamentul este furnizat în mărime de ambalaj cu 6 flacoane.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

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 aseptice standard.

După reconstituire, medicamentul se prezintă sub forma unei soluții incolore până la galben.

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.
Likožarjeva Ulica 6
1000 Ljubljana
Slovenia

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

14892/2023/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: februarie 2023

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Februarie 2023