

VI.2 Podsumowanie planu zarządzania ryzykiem dotyczącego produktu Meropenem Medipha Sante przeznaczone do wiadomości publicznej

VI.2.1 Omówienie rozpowszechnienia choroby

- Zapalenie płuc

Zapalenie płuc jest to stan zapalny płuc – toczący się głównie w pęcherzykach płucnych. Zwykle, spowodowane jest zakażeniem wirusami bądź bakteriami a rzadziej innymi drobnoustrojami, niektórymi lekami oraz innymi czynnikami jak choroby autoimmunologiczne. Zapalenie płuc jest powszechną chorobą, dotykającą ok. 450 milionów ludzi rocznie i występującą we wszystkich częściach świata. Jest główną przyczyną śmierci wśród wszystkich grup wiekowych, przyczyniającą się do 4 mln zgonów (7% całkowitej ilości zgonów na świecie) rocznie. Najwyższe wskaźniki występują u dzieci poniżej piątego roku życia i osób starszych powyżej 75 roku życia. Wirusowe zapalenie płuc objawia się w ok. 200 mln przypadków. W Stanach Zjednoczonych, w roku 2008, zapalenie płuc było na 8 miejscu przyczyn zgonów ^{1,2,3}.

- Infekcje oskrzeli i płuc w przebiegu mukowiscydozy

Infekcje oskrzelowo-płucne u pacjentów w przebiegu mukowiscydozy (ang. cystic fibrosis - CF), związane jest z przewlekłą, postępującą chorobą płuc i okresami nagłego nasilenia jej objawów. Zakażenie spowodowane jest przeważnie przez bakterie, aczkolwiek infekcje wirusowe, mykoplazmatyczne i grzybicze, których waga może być niedoceniona.

- Powiklane zakażenia układu moczowego

Zakażenia układu moczowego są najczęstszą infekcją bakteryjną u kobiet ⁴. Najczęściej występują w wieku pomiędzy 16 a 35 lat, z czego 10% kobiet ulega zakażeniu co roku, a 60% kilka razy w życiu. Nawroty są powszechne, z czego prawie u połowy ludzi nawrót infekcji następuje w przeciągu roku. Zakażenia układu moczowego występują cztery razy częściej u kobiet niż u mężczyzn. Odmiedniczkowe zapalenie nerek występuje ok. 20-30 razy rzadziej. Są to najczęstsze przyczyny zakażeń szpitalnych stanowiące około 40% zakażeń. Infekcje dróg moczowych występujące w dzieciństwie mogą dotyczyć 10% ludzi ^{5,6}.

- Powiklane zakażenia w obrębie jamy brzusznej

Infekcje wewnątrz jamy brzusznej spowodowane są przez drobnoustroje, przeważnie bakterie oraz grzyby znajdujące się wewnątrz jamy brzusznej. Zakażenia w obrębie jamy brzusznej nadal są jednym z głównych wyzwań w chirurgii ogólnej i obejmują wszystkie formy bakteryjne zapalenia otrzewnej, ropni w obrębie jamy brzusznej i infekcji narządów w jamie brzusznej ⁷.

- Zakażenie podczas i po porodzie.

Infekcje poporodowe pozostają ważną przyczyną zachorowalności i umieralności matek. Znacząca liczba kobiet (1% do 7%) ulega zakażeniom po porodzie ⁸. Najczęstszą przyczyną infekcji poporodowej jest zapalenie błony śluzowej macicy, ale mogą również pojawić się infekcje piersi, dróg moczowych, nacięcia krocza, ran operacyjnych czy dróg oddechowych. Wiele czynników ryzyka dla poporodowego zakażenia śluzówki macicy (ang. Post-partum endometritis - PPE) zostało zidentyfikowanych i odnoszą się do wydarzeń podczas porodu, współistnieją z zakażeniem dolnych dróg rodnych, ogólnym ryzykiem zakażeń oraz ryzykiem śródoperacyjnym.

- Powiklane zakażenia skóry i tkanki miękkiej.

Zakażenia skóry i tkanek miękkich (ang. skin and soft tissue infections - SSTI) są powszechne, a skomplikowane zakażenia skóry i tkanek miękkich (ang. complicated skin and soft-tissue infections - cSSTI) mają bardzo istotne zakończenie na spektrum kliniczne, obejmując szereg objawów klinicznych, takich jak głęboko umiejscowiona infekcja, wymóg interwencji chirurgicznej, obecność objawów ogólnoustrojowej sepsy, komplikacji wynikające z chorób współistniejących, towarzyszącej neutropenii, niedokrwienia, martwicy tkanek, oparzenia i ukąszenia. Gronkowiec złocisty (*Staphylococcus aureus*) jest najczęstszą przyczyną zakażenia skóry i tkanek miękkich (SSTI) na wszystkich kontynentach, chociaż przewidzenie jego epidemiologii w zakresie szczepów chorobotwórczych i podatności na antybiotyki może być niemożliwe z dużą dokładnością. Epidemiologia pozaszpitalna oraz nabytych szczepów szpitalnych ciągle się zmienia, a to stanowi wyzwanie w wyborze empirycznej antybiotykoterapii. Produkcja toksyn, szczególnie Panton-Valentine leucocidin (PVL), może jeszcze bardziej utrudnić przedstawienie wyników. Zakażenia mieszane Gram-dodatni i Gram-ujemnym oraz bakterii beztlenowych mogą występować w zakażeniach odbytu, narządów płciowych oraz infekcjach stopy cukrzycowej oraz oparzeniach ⁹.

- Ostre bakteryjne zapalenie opon mózgowych

Ostre bakteryjne zapalenie, opon mózgowych to szybko rozwijające się zapalenie warstw, które otaczają mózg i rdzeń kręgowy (opon mózgowo-rdzeniowych) i przestrzeni wypełnionej płynem pomiędzy oponami mózgowo-rdzeniowymi (przestrzeń podpajęczynówkowa), którego przyczyną są bakterie. Ostre bakteryjne zapalenie opon mózgowych może rozwijać u niemowląt i dzieci, szczególnie na terenach geograficznych, na których dzieci nie są szczepione. Wraz z wiekiem, ostre bakteryjne zapalenie opon mózgowych staje się coraz bardziej powszechne.

- Neutropenia spowodowana infekcją bakteryjną

Neutropenia może być spowodowana zakażeniem drobnoustrojami. Natomiast neutropenia może prowadzić do zakażenia, zwykle przez organizmy bakteryjne. Bakterie, wirusy, bezwzględne wewnątrzkomórkowe patogeny i wszystkie pasożyty są znane. Jeśli chodzi o zakażenia bakteryjne, najczęstszą przyczyną jest posocznica, *Salmonella* (dur brzuszny) lub *Brucella*

VI.2.2 Podsumowanie korzyści wynikających z leczenia

Meropenem jest lekiem przeciwbakteryjnym o szerokim spektrum działania z rodziny karbapenemów, wskazany w empirycznym leczeniu, poprzedzający identyfikację patogenów lub chorób wywołanych przez pojedyncze lub wiele wrażliwych bakterii zarówno u dorosłych jak i dzieci w szerokim zakresie poważnych infekcji. Meropenem ma szerokie spektrum aktywności w warunkach in vitro przeciwko bakteriom Gram-dodatnim i Gram-ujemnym. Meropenem wykazał również podobną skuteczność do cefotaksymu u pacjentów dorosłych i dzieci z bakteryjnym zapaleniem opon mózgowych, oraz ceftazydymu gdy oba leki były podawane z lub bez tobramycyny u pacjentów z mukowiscydozą doświadczających ostrych zapaleń płuc. Meropenem jest dobrze tolerowany i ma tę zaletę, że nadaje się do podawania w postaci bolusa dożylnego lub infuzji. Jego niską skłonność do wywoływania drgawek oznacza, że jest odpowiedni do leczenia bakteryjnego zapalenia opon mózgowych i jest jedynym

karbapenów zatwierdzonym w tym wskazaniu. Zatem, meropenem pozostaje nadal ważną opcją dla empirycznego leczenia poważnych zakażeń bakteryjnych u hospitalizowanych pacjentów.¹⁰

VI.2.3 *Niewiadome związane z korzyściami z leczenia*

Bezpieczeństwo oraz skuteczność stosowania meropenemu u dzieci poniżej 3 miesiąca życia nie zostały ustalone a optymalne dawkowanie nie zostało określone. Jednakże ograniczone dane farmakokinetyczne wskazują, że odpowiednie dawkowanie to 20 mg/kg co 8 godzin.

VI.2.4 *Podsumowanie informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania*

Istotne zidentyfikowane ryzyka

Ryzyko	Dostępne informacje	Możliwość zapobiegania
Śmiertelne reakcje nadwrażliwości (reakcje anafilaktyczne, ciężkie reakcje skórne)	Podobnie jak podczas stosowania wszystkich antybiotyków beta-laktamowych, odnotowano ciężkie i czasami śmiertelne reakcje nadwrażliwości.	Podawanie meropenemu jest przeciwwskazane u pacjentów z: - Nadwrażliwością na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. - Nadwrażliwością na jakikolwiek inny antybiotyk z grupy karbapenemów. - Ciężką nadwrażliwością (np. reakcja anafilaktyczna, ciężka reakcja skórna) na innego rodzaju antybiotyków beta-laktamowy (m.in. penicylinę lub cefalosporyny) Przed rozpoczęciem leczenia meropenemem, należy dokonać dokładnego wywiadu dotyczącego występowania w przeszłości reakcji nadwrażliwości na antybiotyki beta-laktamowe. W przypadku wystąpienia ciężkiej reakcji alergicznej, lek należy odstawić i zastosować odpowiednie środki.
Zapalenie okrężnicy, rzekombłoniaste zapalenie okrężnicy	Dla prawie wszystkich leków antybakteryjnych, w tym meropenemu, odnotowano zapalenia okrężnicy i rzekomo błoniaste zapalenie jelit o nasileniu od łagodnego do zagrażającego życiu.	Należy przerwać terapię meropenemem i rozważyć zastosowanie swoistego leczenia <i>Clostridium difficile</i> . Nie należy podawać produktów leczniczych, które hamują perystaltykę.
Drgawki	Podczas leczenia karbapenemami, w tym meropenemem, stwierdzono rzadkie napady drgawek.	Nie znane

Ryzyko	Dostępne informacje	Możliwość zapobiegania
Toksyczna choroba wątroby	Podczas leczenia meropenemem, zgłaszano problemy z toksyczną chorobą wątroby a zwiększenie enzymów wątrobowych było jednym z najczęściej zgłaszanych laboratoryjnych działań niepożądanych	Ze względu na ryzyko działania toksycznego na wątrobę (zaburzenia czynności wątroby z cholestazą i cytolizą), czynności wątroby powinny być dokładnie monitorowane podczas leczenia meropenemem.
Oporność bakterii Enterobacteriaceae, Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter spp. na penemy w całej Unii Europejskiej.	W ostatnich latach w Europie, opublikowano coraz więcej doniesień na temat oporności drobnoustrojów w tym Enterobacteriaceae, Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter spp. na leki z grupy penem.	Nie jest znane

Istotne potencjalne zagrożenia

Nie odnotowano

Brakujące informacje

Ryzyko	Dostępne informacje
Ciąża i laktacja	Nie ma lub jest ograniczona ilość danych z wykorzystaniem meropenemu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego lub pośredniego, szkodliwego wpływu na reprodukcję. Jako środek ostrożności zaleca się unikanie stosowania meropenemu podczas ciąży
Dzieci poniżej 3 miesiąca życia	Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania meropenemu u dzieci poniżej 3 miesiąca życia nie zostały ustalone a optymalny schemat dawkowania nie został zidentyfikowany. Jednakże ograniczone dane farmakokinetyczne wskazują, że 20 mg/kg co 8 godzin może być odpowiednim dawkowaniem leku.

VI.2.5 Podsumowanie dodatkowych aktywności minimalizacji ryzyka w odniesieniu do określonych zagrożeń

Wszystkie leki posiadają charakterystykę produktu leczniczego (ChPL), która dostarcza lekarzom, farmaceutom i innym pracownikom służby zdrowia szczegółowe informacje na temat stosowania leku, ryzyko i zalecenia dotyczące jego minimalizacji. Skrócona wersja jest w formie ulotki dołączonej do opakowania (PIL). Działania w tych dokumentach są znane jako rutynowe środki minimalizacji ryzyka.

Charakterystyka Produktu Leczniczego w ulotce dla pacjenta Meropenem Medipha Sante będzie aktualizowana zgodnie z odpowiednimi informacjami o produkcie referencyjnym.

Ten lek nie ma dodatkowych środków minimalizujących ryzyko.

VI.2.6 Przewidywany plan rozwoju po wprowadzeniu do obrotu

Nie dotyczy.

VI.2.7 Podsumowanie zmian wprowadzonych w planie zarządzania ryzykiem w porządku chronologicznym

Nie dotyczy.