

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Archifar 500 mg pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă
Archifar 1 g pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Archifar 500 mg pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă:

Fiecare flacon conține meropenem trihidrat 570,4 mg, corespunzător la meropenem anhidru 500 mg.

Excipienți cu efect cunoscut: Fiecare flacon conține sodiu 2,0 mmol sub formă de carbonat de sodiu anhidru.

Archifar 1 g pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă:

Fiecare flacon conține meropenem trihidrat 1140,8 mg, corespunzător la meropenem anhidru 1000 mg.

Excipienți cu efect cunoscut: Fiecare flacon conține sodiu 4,0 mmol sub formă de carbonat de sodiu anhidru.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru soluție injectabilă sau perfuzabilă.
Pulbere cristalină de culoare albă până la ușor galbenă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Archifar este indicat în tratamentul următoarelor infecții la adulți și copii cu vârsta peste 3 luni (vezi pct. 4.4 și 5.1):

- Pneumonie, inclusiv pneumonie comunitară și pneumonie nosocomială;
- Infecții bronhopulmonare în fibroza chistică;
- Infecții complicate ale tractului urinar;
- Infecții complicate intra-abdominale;
- Infecții intra- și post-partum;
- Infecții complicate cutanate și ale țesuturilor moi;
- Meningită bacteriană acută.

Archifar poate fi utilizat în tratamentul pacienților cu neutropenie și cu febră care este suspectată a fi determinată de o infecție bacteriană.

Trebuie avute în vedere ghidurile oficiale privind utilizarea corespunzătoare a antibioticelor.

4.2 Doze și mod de administrare

Tabelele de mai jos prezintă recomandări generale privind dozele.

Doza administrată de meropenem și durata tratamentului trebuie să ia în considerare tipul infecției ce trebuie tratată, inclusiv severitatea acesteia și răspunsul clinic.

În tratamentul anumitor tipuri de infecții, cum sunt cele nosocomiale determinate de *Pseudomonas aeruginosa* sau *Acinetobacter* sp., o doză de până la 2 g de trei ori pe zi la adulți și adolescenți și de până la 40 mg/kg de trei ori pe zi la copii poate fi în mod particular adecvată.

Considerații suplimentare privind dozele sunt necesare atunci când sunt tratați pacienți cu insuficiență renală (vezi mai jos).

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

Adulți și adolescenți

Infecție	Doza de administrat la interval de 8 ore
Pneumonie, inclusiv pneumonie comunitară și pneumonie nosocomială	500 mg sau 1 g
Infecții bronhopulmonare în fibroza chistică	2 g
Infecții complicate ale tractului urinar	500 mg sau 1 g
Infecții complicate intra-abdominale	500 mg sau 1 g
Infecții intra- sau post-partum	500 mg sau 1 g
Infecții complicate cutanate și ale țesuturilor moi	500 mg sau 1 g
Meningită bacteriană acută	2 g
Tratamentul pacienților cu neutropenie febrilă	1 g

De regulă, meropenemul este administrat prin perfuzie intravenoasă timp de aproximativ 15 până la 30 minute (vezi pct. 6.2, 6.3 și 6.6).

Alternativ, doze de până la 1 g pot fi administrate prin injecție intravenoasă în bolus timp de aproximativ 5 minute. Sunt disponibile date limitate privind siguranța în ceea ce privește administrarea unei doze de 2 g la adulți ca injecție intravenoasă în bolus.

Insuficiență renală

Doza la adulți sau adolescenți trebuie ajustată când clearance-ul creatininei este mai mic de 51 ml/min, așa cum este prezentat mai jos. Există date limitate care să vină în sprijinul utilizării acestor doze ajustate pentru o unitate de doză de 2 g.

Clearance-ul creatininei (ml/min)	Doză (pe baza intervalului de „unitate” de doză de 500 mg, 1 g sau 2 g, vezi mai sus)	Frecvență
26-50	o unitate de doză	la interval de 12 ore
10-25	jumătate dintr-o unitate de doză	la interval de 12 ore
<10	<u>jumătate dintr-o unitate de doză</u>	la interval de 24 ore

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

Nu există recomandări privind dozele în cazul administrării la pacienții care efectuează ședințe de dializă peritoneală.

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică (vezi pct. 4.4).

Doza la pacienții vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la vârstnici cu funcție renală normală sau la care valorile clearance-ului creatininei sunt mai mari de 50 ml/min.

Copii și adolescenți

Copii cu vârsta sub 3 luni

Nu au fost stabilite eficacitatea și siguranța tratamentului cu meropenem la copiii cu vârsta sub 3 luni, iar schema de administrare optimă nu a fost stabilită. Cu toate acestea, date farmacocinetice limitate sugerează că o doză de 20 mg/kg la interval de 8 ore poate fi o schemă de administrare adecvată (vezi pct. 5.2).

Copii cu vârsta între 3 luni și 11 ani și cu greutate corporală până la 50 kg

Schemele de administrare recomandate sunt indicate în tabelul următor:

Infecție	Doza de administrat la interval de 8 ore
Pneumonie, inclusiv pneumonie comunitară și pneumonie nosocomială	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 cutanate și ale țesuturilor moi	10 sau 20 mg/kg
Meningită bacteriană acută	40 mg/kg
Tratamentul pacienților cu neutropenie febrilă	20 mg/kg

Copii cu greutatea peste 50 kg

Trebuie administrată doza de la adulți.

Nu există experiență la copiii cu insuficiență renală.

De regulă, meropenem se administrează în perfuzie intravenoasă timp de aproximativ 15 până la 30 minute (vezi pct. 6.2, 6.3 și 6.6). Alternativ, doze de meropenem de până la 20 mg/kg pot fi administrate în bolus intravenos timp de aproximativ 5 minute. Există date limitate privind siguranța care să vină în sprijinul administrării unei doze de 40 mg/kg la copii, ca injecție intravenoasă în bolus.

4.3 Contraindicații

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

Hipersensibilitate la alte antibiotice din grupa carbapenemelor.

Hipersensibilitate severă (de exemplu, reacții anafilactice, reacții cutanate severe) la orice alt tip de antibiotic beta-lactamic (de exemplu, penicilină sau cefalosporine).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Alegerea meropenemului pentru tratamentul unui pacient trebuie să ia în considerare utilizarea adecvată a unui antibiotic din grupa carbapenemelor în funcție de severitatea infecției, prevalența rezistenței la alte antibiotice corespunzătoare și riscul de selecție a bacteriilor rezistente la carbapeneme.

Similar tuturor antibioticelor beta-lactamice, au fost raportate reacții de hipersensibilitate grave și în cazuri rareletale (vezi pct. 4.3 și 4.8). Pacienții cu antecedente de hipersensibilitate la carbapeneme, penicilină sau alte antibiotice beta-lactamice pot fi, de asemenea, hipersensibili la meropenem. Înainte de inițierea tratamentului cu meropenem, trebuie realizată o anamneză atentă privind reacțiile de hipersensibilitate anterioare la antibioticele beta-lactamice.

În cazul în care apare o reacție alergică severă, trebuie întreruptă administrarea medicamentului și trebuie administrate măsurile adecvate.

Colita asociată utilizării de antibiotice și colita pseudomembranoasă au fost raportate la utilizarea majorității antibioticelor, inclusiv meropenem și pot varia ca severitate de la o formă ușoară până la o formă care poate pune viața în pericol. Ca urmare, este important să se ia în considerare acest diagnostic la pacienții care prezintă diaree în timpul sau după administrarea de meropenem (vezi pct. 4.8). Întreruperea tratamentului și administrarea terapiei specifice pentru *Clostridium difficile* trebuie luate în considerare. Medicamentele care inhibă peristaltismul nu trebuie administrate.

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

Funcția hepatică trebuie monitorizată atent pe durata tratamentului cu meropenem datorită riscului de toxicitate hepatică (afectarea funcției hepatice cu citoliză și colestază) (vezi pct. 4.8).

Utilizarea la pacienții cu afecțiuni hepatice: pacienților cu tulburări hepatice preexistente li se va monitoriza funcția hepatică în timpul tratamentului cu meropenem. Nu este necesară nicio ajustare a dozei (vezi pct. 4.2).

În timpul tratamentului cu meropenem pot apărea rezultate pozitive ale testului Coombs direct sau indirect.

Tratamentul concomitent cu meropenem și acid valproic/valproat de sodiu nu este recomandat (vezi pct. 4.5).

Archifar conține sodiu.

Archifar 500 mg pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă:

Archifar conține sodiu 45 mg (2,0 mmol) la o doză de meropenem 500 mg (substanță anhidră). Acest lucru trebuie avut în vedere la pacienții care urmează o dietă alimentară cu restricție de sodiu.

Archifar 1 g pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă:

Archifar conține sodiu 90 mg (4,0 mmol) la o doză de meropenem 1 g (substanță anhidră). Acest lucru trebuie avut în vedere la pacienții care urmează o dietă alimentară cu restricție de sodiu.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu au fost realizate studii specifice de interacțiune medicamentoasă cu alte medicamente în afară de probenecid. Probenecid se află în competiție cu meropenem în procesul de secreție tubulară activă și inhibă astfel excreția renală a meropenemului, având ca efect creșterea timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare și a concentrațiilor plasmatice ale meropenemului. Se recomandă precauție în cazul administrării concomitente de meropenem și probenecid.

Nu a fost studiat efectul potențial al meropenemului asupra legării la proteine sau metabolizării altor medicamente. Cu toate acestea, proporția legării la proteine este atât de mică încât nu se așteaptă apariția unor interacțiuni cu alți compuși ca urmare a acestui mecanism.

Au fost raportate scăderi ale concentrațiilor serice ale acidului valproic în cazul administrării sale concomitente cu carbapeneme, având ca rezultat o scădere de 60-100% a valorilor acidului valproic în aproximativ două zile. Datorită debutului rapid și amplitudinii scăderii, se consideră că administrarea

concomitentă a acidului valproic cu carbapeneme nu poate fi controlată și, ca urmare, trebuie evitată (vezi pct. 4.4).

Anticoagulante orale

Administrarea concomitentă a antibioticelor cu warfarină poate crește efectele anticoagulante. Există multiple raportări privind creșterea efectului anticoagulant al medicamentelor anticoagulante administrate pe cale orală, inclusiv warfarină, la pacienții tratați concomitent cu antibiotice. Riscul poate varia în funcție de infecția subiacentă, vârstă și statusul general al pacientului, astfel încât contribuția antibioticului la creșterea INR (International Normalised Ratio– raportul internațional normalizat) este dificil de evaluat. Se recomandă monitorizarea frecventă a INR pe durata și imediat după administrarea concomitentă a antibioticelor cu un anticoagulant oral.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcină

Datele privind utilizarea meropenemului la femeia gravidă sunt absente sau limitate. Studiile la animale nu indică efecte dăunătoare directe sau indirecte privind toxicitatea asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Ca măsură de precauție, este preferabilă evitarea utilizării meropenemului în timpul sarcinii.

Alăptare

Nu se cunoaște dacă meropenemul este excretat în laptele uman. Meropenemul este detectabil în concentrații foarte mici în laptele animalelor. Archifar_{nu} trebuie administrat femeilor care alăptează, cu excepția cazului în care potențialul beneficiu pentru mamă justifică potențialul risc pentru sugar.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu au fost realizate studii privind efectul asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Într-o analiză a 4872 de pacienți cu 5026 expuneri terapeutice la meropenem, reacțiile adverse legate de meropenem cel mai frecvent raportate au fost diaree (2,3%), erupție cutanată tranzitorie (1,4%), greață/vărsături (1,4%) și inflamație la locul injecției (1,1%). Cele mai frecvente evenimente 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%).

Reacțiile adverse enumerate în tabel „cu frecvență necunoscută” nu au fost observate la cei 2367 de pacienți înrolați în studiile clinice dinainte de autorizarea meropenemului administrat intravenos și intramuscular, dar au fost raportate în timpul perioadei de după punerea pe piață.

În tabelul de mai jos sunt enumerate toate reacțiile adverse în funcție de clasificarea pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență: 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 ($< 1/10000$); 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.

Tabel 1

Aparate, sisteme și organe	Frecvență	Eveniment
Infecții și infestări	Mai puțin frecvente	candidoză orală și vaginală
Tulburări hematologice și limfatice	Frecvente	trombocitemie
	Mai puțin frecvente	eozinofilie, trombocitopenie, leucopenie, neutropenie
	Cu frecvență necunoscută	agranulocitoză, anemie hemolitică
Tulburări ale sistemului	Cu frecvență necunoscută	angioedem, anafilaxie (vezi pct. 4.3)

imunitar		și 4.4)
Tulburări ale sistemului nervos	Frecvente Mai puțin frecvente Rare	cefalee parestezie convulsii (vezi pct. 4.4)
Tulburări gastro-intestinale	Frecvente Cu frecvență necunoscută	diaree, vărsături, greață, durere abdominală colită asociată utilizării antibioticelor (vezi pct. 4.4)
Tulburări hepatobiliare	Frecvente Mai puțin frecvente	creștere a valorilor serice ale transaminazelor, creștere a valorilor serice ale fosfatazei alcaline, creștere a concentrației plasmatice de lactat-dehidrogenază creștere a bilirubinemiei
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente Mai puțin frecvente Cu frecvență necunoscută	erupție cutanată tranzitorie, prurit urticarie necroliză epidermică toxică, sindrom Stevens-Johnson, eritem polimorf, <u>reacție medicamentoasă cu eozinofilie și simptome sistemice (sindrom DRESS)</u> .
Afecțiuni renale și urinare	Mai puțin frecvente	creștere a creatininemiei și uremiei
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Frecvente Mai puțin frecvente Cu frecvență necunoscută	inflamație, durere tromboflebită durere la locul injecției

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
Bucuresti 011478- RO
Tel: + 4 0757 117 259
Fax: +4 0213 163 497
e-mail: adr@anm.ro.

4.9 Supradozaj

Supradozajul relativ poate fi posibil la pacienții cu insuficiență renală dacă doza nu este ajustată conform descrierii de la pct. 4.2. Experiența limitată de după punerea pe piață a medicamentului indică faptul că, dacă reacțiile adverse apar după supradozaj, ele sunt în conformitate cu profilul reacțiilor adverse descrise la pct. 4.8 și sunt, în general, ușoare și se rezolvă prin întreruperea sau reducerea 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

Meropenem își exercită acțiunea bactericidă prin inhibarea sintezei peretelui celular bacterian al bacteriilor Gram-pozitive și Gram-negative, legându-se la proteinele care leagă penicilinele (PBPs – penicillin-binding proteins).

Efecte farmacodinamice

Similar altor antibiotice beta-lactamice, s-a demonstrat că timpul în care concentrațiile meropenemului depășesc concentrațiile minime inhibitorii ($T > CMI$) se corelează cel mai bine cu eficacitatea. În modelele preclinice, activitatea meropenemului a fost demonstrată când concentrațiile plasmatice au depășit CMI pentru organismul infectant pentru aproximativ 40% din intervalul de dozaj. 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-negative (datorată diminuării producției de porine) (2) reducerea afinității PBPs 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 (2013-02-01, v 3.1)

Microorganism	Sensibil (S) (mg/l)	Rezistent (R) (mg/l)
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 2	> 8
<i>Pseudomonas</i>	≤ 2	> 8
<i>Acinetobacter</i>	≤ 2	> 8
<i>Streptococcus</i> de grup A, B, C, G	Notă ¹	Notă ¹
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ²	≤ 2	> 2
<i>Streptococi viridans</i>	2	2
<i>Enterococcus</i>	--	--
<i>Staphylococcus</i>	Notă ⁴	Notă ⁴
<i>Haemophilus influenzae</i> ² și <i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 2	> 2
<i>Neisseria meningitidis</i> ^{3,5}	$\leq 0,25$	$> 0,25$
Anaerobe Gram-pozitive	≤ 2	> 8
Anaerobe Gram-negative	≤ 2	> 8
<i>Listeria monocytogenes</i>	$\leq 0,25$	$> 0,25$
Valori critice farmacocinetică/farmacodinamică (nelegate de specii) ⁶	≤ 2	> 8

¹Sensibilitatea la beta-lactamice a streptococilor de grup A, B, C, G este dedusă din sensibilitatea la penicilină.

² Valorile critice ale meropenemului pentru *Streptococcus pneumoniae* și *Haemophilus influenzae* în cazul pacienților cu meningită sunt 0,25mg/l

³ Tulpinile cu valori CMI peste valoarea critică S/I sunt rare sau încă neraportate. Testele pentru identificare și testarea sensibilității antimicrobiene efectuate asupra unor astfel de tulpini izolate trebuie repetate și, dacă rezultatul se confirmă, izolatul trebuie trimis la un laborator de referință. Până la apariția unor dovezi privind răspunsul clinic pentru izolatele confirmate cu valori CMI peste valoarea critică a rezistenței actuale, ele vor trebui raportate ca rezistente.

⁴ Sensibilitatea stafilococilor la meropenem se deduce din sensibilitatea la cefoxitină.

⁵ Valorile critice ale meropenemului pentru *Neisseria meningitidis* se referă exclusiv la meningită.

⁶ Valorile critice sunt valabile pentru meropenem 1000 mg x 3 zilnic, administrat intravenos pe o perioadă de 30 de minute, ca doză minimă. Doza zilnică de 2 g x 3 a fost luată în considerare în tratamentul infecțiilor severe și la stabilirea valorii critice I/R.

-- = Nu se recomandă testarea sensibilității la specia care este o țintă slabă pentru terapia medicamentoasă.

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 natură încât utilitatea medicamentului este incertă, cel puțin în cazul unor tipuri de infecții.

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

Specii frecvent sensibile

Aerobe Gram-pozitive

Enterococcus faecalis

Staphylococcus aureus (tulpinile sensibile la meticilină)£

Staphylococcus sp. (tulpinile 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)

Aerobe Gram-negative

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

Anaerobe Gram-pozitive

Clostridium perfringens

Peptoniphilus asaccharolyticus

Peptostreptococcus sp. (inclusiv *P. micros*, *P. anaerobius*, *P. magnus*)

Anaerobe Gram-negative

Bacteroides caccae

Grupul *Bacteroides fragilis*

Prevotella bivia

Prevotella disiens

Specii în cazul cărora rezistența dobândită poate reprezenta o problemă

Aerobe Gram-pozitiv

Enterococcus faecium£†

Aerobe Gram-negativ

Acinetobacter sp.

Burkholderia cepacia

Pseudomonas aeruginosa

Microorganisme natural rezistente

Aerobe Gram-negativ

Stenotrophomonas maltophilia

Legionella sp.

Alte microorganisme

Chlamydophila pneumoniae

Chlamydophila psittaci

Coxiella burnetii

Mycoplasma pneumoniae

§Specii care demonstrează sensibilitatea intermediară naturală

£Toți *stafilococii* rezistenți la meticilină sunt rezistenți și la meropenem

†Rata rezistenței ≥ 50% într-una sau mai multe țări din Uniunea Europeană.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

La subiecții sănătoși, valoarea medie a timpului de înjumătățire plasmatică este de aproximativ 1 oră; valoarea medie a volumului de distribuție este de aproximativ 0,25 l/kg (11-27 l) și valoarea medie a clearance-ului este de 287 ml/min la doza de 250 mg, scăzând până la 205 ml/min la doza de 2 g. Dozele de 500, 1000 și 2000 mg administrate într-o perfuzie cu durata de peste 30 minute determină valori medii ale C_{max} de aproximativ 23, 49, respectiv 115 $\mu\text{g/ml}$, iar valorile ASC corespondente au fost de 39,3, 62,3 și 153 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. După administrarea unei perfuzii cu durata de 5 minute, valorile C_{max} sunt de 52 și 112 $\mu\text{g/ml}$ după doze de 500, respectiv 1000 mg. Administrarea de doze repetate la fiecare 8 ore subiecților cu funcție renală normală nu produce acumularea dozelor de meropenem.

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

Distribuție

Valoarea medie a proporției de legare la 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 multe lichide și țesuturi: inclusiv în plămâni, secreții bronșice, bilă, lichid cerebrospinal, țesuturi de la nivelul aparatului genital, la nivel cutanat, fascii, mușchi și exudate peritoneale.

Metabolizare

Meropenemul este metabolizat prin hidroliza inelului beta-lactamic, generând un metabolit inactiv din punct de vedere microbiologic. *In vitro*, meropenemul demonstrează sensibilitate redusă la hidroliză de către dehidropeptidaza-I (DHP-I) umană, comparativ cu imipenemul, nefiind necesară administrarea concomitentă a unui inhibitor de 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. Unsurplus de 28% este recuperat 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.

Insuficiență renală

Insuficiența renală rezultă din valorile plasmatiche mai mari ale ASC și un timp de înjumătățire plasmatică 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.

Insuficiență hepatică

Un studiu care a înrolat pacienți cu ciroză alcoolică nu a arătat niciun efect al afecțiunii hepatice asupra farmacocineticii meropenemului după doze repetate.

Pacienți aduți

Studiile cu privire la farmacocinetică efectuate la pacienți nu au demonstrat diferențe semnificative de farmacocinetică față de subiecții sănătoși cu funcție renală echivalentă. Un model populațional elaborat pe baza datelor provenite de la 79 de pacienți cu infecții intra-abdominale sau pneumonie a arătat că volumul central este dependent de greutate și clearance-ul dependent de clearance-ul creatininei și de vârstă.

Copii și adolescenți

Farmacocinetica la sugari și copii 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 similari cu cei observați la adulți, cu excepția celor mai tineri 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 cu meningită sunt de aproximativ 20% din valorile plasmatiche concomitente, deși există variații inter-individuale semnificative.

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 a timpului de înjumătățire plasmatică 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 $T > CMI$ de 60% pentru *P. aeruginosa* pentru 95% dintre prematuri și 91% dintre copiii născuți la termen.

Vârstnici

Studiile cu privire la 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 numai la șoareci și câini, 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 administrarea unei doze unice la rozătoare la doze mai mari de 1000 mg/kg.

DL₅₀ 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 câini.

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 șobolani cu doze de până la 750 mg/kg și la maimuțe cu doze de până la 360 mg/kg.

Într-un studiu preliminar efectuat la maimuțe, s-a demonstrat o creștere a cazurilor de avort la doza de 500 mg/kg.

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

În studiile efectuate la animale, singurul metabolit al meropenemului a avut un profil de toxicitate similar.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Carbonat de sodiu anhidru

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:

Administrare intravenoasă în bolus

Soluția pentru injectarea în bolus se prepară prin dizolvarea pulberii pentru soluție perfuzabilă/injectabilă Archifar în apă pentru preparate injectabile pentru a obține o concentrația finală de 50 mg/ml.

Stabilitatea fizico-chimică în timpul utilizării soluției pentru injectarea în bolus a fost demonstrată pentru 3 ore la temperaturi cuprinse între 15-25°C.

Din punct de vedere microbiologic, soluția injectabilă trebuie utilizată imediat, cu excepția cazurilor în care diluarea a fost efectuată în condiții aseptice controlate și validate.

Dacă soluția injectabilă nu este utilizată imediat, responsabilitatea în ceea ce privește timpul și condițiile până la folosire revine utilizatorului.

Administrarea perfuziei intravenoase

Soluția perfuzabilă se prepară prin dizolvarea pulberii pentru soluție perfuzabilă/injectabilă Archifar în soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 0,9% sau în soluție perfuzabilă de glucoză (dextroză) 5%

pentru a obține o concentrație finală de 1 la 20 mg/ml.

Stabilitatea fizico-chimică în timpul utilizării soluției perfuzabile preparată folosind soluție de clorură de sodiu 0,9 % a fost demonstrată pentru 6 ore la temperaturi cuprinse între 15-25°C sau 24 ore la temperaturi cuprinse între 2-8°C. Soluția preparată trebuie folosită în cel mult 2 ore după ce a fost păstrată la frigider.

Din punct de vedere microbiologic, soluția perfuzabilă trebuie utilizată imediat, cu excepția cazurilor în care diluarea a fost efectuată în condiții aseptice controlate și validate.

Dacă soluția perfuzabilă nu este utilizată imediat, responsabilitatea în ceea ce privește timpul și condițiile până la folosire revine utilizatorului.

Soluția reconstituită de Archifar în glucoză (dextroză) 5% trebuie utilizată imediat, de exemplu într-o oră după reconstituire.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

A nu se congela soluția reconstituită.

Pentru condiții de păstrare după reconstituirea medicamentului, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Archifar 500 mg pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă:

Cutie cu un flacon din sticlă, având capacitatea de 20 ml cu dop din cauciuc brombutilic și sigilat cu capsă din Al care conține pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă

Cutie cu 10 flacoane din sticlă, având capacitatea de 20 ml cu dop din cauciuc brombutilic și sigilate cu capsă din Al care conțin pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă

Cutie cu 25 flacoane din sticlă, având capacitatea de 20 ml cu dop din cauciuc brombutilic și sigilate cu capsă din Al care conțin pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă

Cutie cu 50 flacoane din sticlă, având capacitatea de 20 ml cu dop din cauciuc brombutilic și sigilate cu capsă din Al care conțin pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă

Cutie cu 100 flacoane din sticlă, având capacitatea de 20 ml cu dop din cauciuc brombutilic și sigilate cu capsă din Al care conțin pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă

Archifar 1 g pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă:

Cutie cu un flacon din sticlă, având capacitatea de 30 ml cu dop din cauciuc brombutilic și sigilat cu capsă din Al care conține pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă

Cutie cu 10 flacoane din sticlă, având capacitatea de 30 ml cu dop din cauciuc brombutilic și sigilate cu capsă din Al care conțin pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă

Cutie cu 25 flacoane din sticlă, având capacitatea de 30 ml cu dop din cauciuc brombutilic și sigilate cu capsă din Al care conțin pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă

Cutie cu 50 flacoane din sticlă, având capacitatea de 30 ml cu dop din cauciuc brombutilic și sigilate cu capsă din Al care conțin pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă

Cutie cu 100 flacoane din sticlă, având capacitatea de 30 ml cu dop din cauciuc brombutilic și sigilate cu capsă din Al care conțin pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Prepararea soluției injectabile trebuie realizată în condiții aseptice standardizate.

Injecție

Archifar este un concentrat pentru injecție intravenoasă în bolus, după reconstituire cu apă sterilă pentru preparate injectabile (adăugați 5 ml de apă pentru preparate injectabile la 250 mg meropenem).

Soluția gata de utilizare are o concentrație de 50 mg/ml. După reconstituire, soluția este limpede și incoloră sau are o culoare galben pal.

Perfuzie

Pentru perfuzia intravenoasă, flacoanele de meropenem pot fi reconstituite direct cu soluție de clorură de sodiu 0,9% sau cu soluție de glucoză 5% pentru perfuzie, până la o concentrație finală de 1 până la 20 mg/ml.

Soluția reconstituită trebuie agitată bine înainte de utilizare. În soluție nu trebuie să fie vizibile particule înainte de utilizare. Pot fi utilizate numai soluții limpezi, incolore sau slab gălbui.

Flacoanele sunt numai pentru o singură utilizare.

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Medochemie România SRL
Str. Prof. Dr. I. Cantacuzino nr. 5, sector 1, București, România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Archifar 500 mg pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă:

12484/2019/01
12484/2019/02
12484/2019/03
12484/2019/04
12484/2019/05

Archifar 1 g pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă:

12485/2019/01
12485/2019/02
12485/2019/03
12485/2019/04
12485/2019/05

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Septembrie 2014
Data ultimei reînnoiri a autorizației: Septembrie 2019

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Septembrie 2019

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.