

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Meropenem Antibiotice 500 mg pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă
Meropenem Antibiotice 1 g pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Meropenem Antibiotice 500 mg

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

Meropenem Antibiotice 1 g

Fiecare flacon conține meropenem trihidrat echivalent cu meropenem anhidru 1 g.

Excipient cu efect cunoscut

Meropenem Antibiotice 500 mg

Fiecare flacon conține 104 mg carbonat de sodiu anhidru echivalent cu aproximativ 2 mEq sodiu (aproximativ 45,1 mg).

Fiecare flacon conține 208 mg carbonat de sodiu anhidru echivalent cu aproximativ 4 mEq sodiu (aproximativ 90,2 mg).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă

Pulbere cristalină de culoare albă până la slab gălbuie.

pH-ul soluției reconstituite: 7,3 – 8,3.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

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

- Pneumonie severă, inclusiv pneumonie nosocomială și pneumonie asociată ventilației mecanice;
- Infecții bronho-pulmonare 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.

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

Tratamentul pacienților cu bacteriemie care apare în asociere cu, sau este posibil asociată cu, oricare dintre infecțiile enumerate mai sus.

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

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

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 specii bacteriene mai puțin sensibile (de exemplu, *Enterobacteriales*, *Pseudomonas aeruginosa* sau *Acinetobacter* spp.) sau infecțiile foarte severe, 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 dozajul sunt necesare când se tratează pacienți cu insuficiență renală (vezi mai jos).

Trebuie luate în considerare informații despre modul de administrare a meropenemului în legătură cu doza, în special atunci când se utilizează doza de 2 g la adulți/adolescenți sau doza de 40 mg/kg la copii (vezi Mod de administrare).

Adulți și adolescenți

Infecție	Doza de administrat la fiecare 8 ore
Pneumonie severă, inclusiv pneumonie nosocomială și pneumonie asociată ventilației mecanice	500 mg sau 1 g
Infecții bronho-pulmonare 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

Mod de administrare

Meropenem este, de regulă, 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. Există 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)	Doza (pe baza intervalului de “unitate” de doză de 500 mg, 1 g sau 2 g, vezi mai sus)	Frecvența administrării
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

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

Nu există recomandări privind dozajul în cazul administrării la pacienții supuși dializei peritoneale.

Insuficiență hepatică

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

Pacienți 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 optimă de administrare nu a fost stabilită. Cu toate acestea, date farmacocinetice limitate sugerează că o doză de 20 mg/kg la fiecare 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 fiecare 8 ore
Pneumonie severă, inclusiv pneumonie nosocomială și pneumonie asociată ventilației mecanice	10 sau 20 mg/kg
Infecții bronho-pulmonare asociate fibrozei chistice	40 mg/kg
Complicații ale infecțiilor tractului urinar	10 sau 20 mg/kg
Complicații ale infecțiilor 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.

Mod de administrare

Meropenem se administrează, de regulă, 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.

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 orice alte antibiotice din clasa carbapenemelor.

Hipersensibilitate severă (de exemplu, reacție anafilactică, reacție cutanată severă) la orice alt tip de antibiotic beta-lactamic (de exemplu, peniciline sau cefalosporine).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Alegerea meropenemului pentru tratamentul unui pacient ar trebui 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.

Rezistența speciilor *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* și *Acinetobacter*

Rezistența la peneme a *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* și *Acinetobacter* spp. variază în întreaga Uniune Europeană. Se recomandă medicilor să ia în considerare prevalența locală a rezistenței acestor bacterii la peneme.

Reacții de hipersensibilitate

Similar tuturor antibioticelor beta-lactamice au fost raportate reacții de hipersensibilitate grave și, rar, letale (vezi pct. 4.3 și 4.8).

Pacienții cu antecedente de hipersensibilitate la carbapeneme, peniciline sau alte antibiotice beta-lactamice pot fi, de asemenea, hipersensibili la meropenem. Înainte de inițierea tratamentului cu meropenem, trebuie făcută o anamneză atentă privind reacțiile de hipersensibilitate anterioare la antibioticele beta-lactamice. Dacă apare o reacție alergică severă, trebuie întreruptă administrarea medicamentului și trebuie luate măsurile adecvate.

Reacțiile adverse cutanate severe (SCAR), cum ar fi sindromul Stevens-Johnson (SJS), necroliza epidermică toxică (TEN), reacția medicamentoasă cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS), eritemul multiform (EM) și pustuloza exantematoasă acută generalizată (AGEP) au fost raportate la pacienții cărora li s-a administrat meropenem (vezi pct. 4.8). Dacă apar semne și simptome care sugerează aceste reacții, meropenemul trebuie retras imediat și luat în considerare un tratament alternativ.

Colită asociată administrării de antibiotice

Colită asociată utilizării de antibiotice și colita pseudomembranoasă au fost raportate în cazul majorității antibioticelor, inclusiv meropenem, și poate 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 cu meropenem și administrarea terapiei specifice pentru *Clostridium difficile* trebuie luate în considerare. Medicamentele care inhibă peristaltismul nu trebuie administrate.

Convulsii

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

Monitorizarea funcției hepatice

Funcția hepatică trebuie monitorizată atent pe durata tratamentului cu meropenem datorită riscului de toxicitate hepatică (afectarea funcției hepatice cu citoliză și coleastăză) (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 ajustarea dozei (vezi pct. 4.2).

Testul antiglobulină directă (testul Coombs)

În timpul tratamentului cu meropenem poate apărea un test Coombs pozitiv, direct sau indirect.

Tratament concomitent cu acid valproic/valproat de sodiu/valpromidă

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

Meropenem Antibiotice conține sodiu

Meropenem Antibiotice 500 mg

Acest medicament conține 45,1 mg sodiu per flacon de 500 mg, echivalent cu 2,25 % din doza maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult.

Meropenem Antibiotice 1 g

Acest medicament conține 90,2 mg sodiu per flacon de 1 g, echivalent cu 4,50 % din doza maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au realizat studii de interacțiune medicamentoasă specifice 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 meropenem. Se recomandă precauție în cazul administrării concomitente de meropenem și probenecid.

Nu a fost studiat efectul potențial al meropenem privind legarea de proteinele plasmatice a altor medicamente sau privind metabolizarea altor medicamente. Cu toate acestea, proporția legării de proteinele plasmatice este atât de mică încât nu se așteaptă apariția unor interacțiuni cu alți compuși datorită acestui mecanism.

Au fost raportate scăderi ale concentrațiilor plasmatice ale acidului valproic în cazul administrării concomitente a acestuia cu carbapeneme, având ca rezultat o scădere de 60-100 % a valorilor acidului valproic în aproximativ două zile. Datorită 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 warfarină poate crește efectele anticoagulante ale acestora. Există multiple raportări privind creșterea efectului anticoagulant al medicamentelor anticoagulante administrate pe cale orală, inclusiv warfarina, la pacienții aflați sub antibioterapie concomitentă. 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.

Copii și adolescenți

Studiile privind interacțiunea au fost efectuate numai la adulți.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele provenite din utilizarea meropenemului la femeile gravide sunt inexistente sau limitate. Studiile la animale nu indică efecte dăunătoare directe sau indirecte cu privire la toxicitatea asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Ca o măsură de precauție, este preferabil a se evita utilizarea de meropenem în timpul sarcinii.

Alăptarea

S-a raportat că mici cantități de meropenem sunt excretate în laptele uman. Meropenem nu trebuie utilizat la femeile care alăptează, cu excepția cazului în care beneficiul potențial pentru mamă justifică riscul potențial pentru copil.

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

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Cu toate acestea, atunci când conduceți vehicule sau folosiți utilaje, trebuie luat în considerare faptul că au fost raportate, pentru meropenem, cefalee, parestezie și convulsii.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

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 %).

Lista tabelară a reacțiilor adverse

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 ($< 1/10000$) 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.

Tabel 1

Aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție/eveniment advers(ă)
----------------------------	-----------	-----------------------------

Infecții și infestări	Mai puțin frecvente	Candidoză orală și vaginală
Tulburări hematologice și limfatice	Frecvente	Trombocitemie
	Mai puțin frecvente	Agranulocitoză, anemie hemolitică, trombocitopenie, neutropenie, leucopenie, eozinofilie
Tulburări ale sistemului imunitar	Mai puțin frecvente	Anafilaxie (vezi pct. 4.3 și 4.4), angioedem
Tulburări psihice	Rare	Delir
Tulburări ale sistemului nervos	Frecvente	Cefalee
	Mai puțin frecvente	Parestezie
	Rare	Convulsii (vezi pct. 4.4)
Tulburări gastro-intestinale	Frecvente	Diaree, durere abdominală, vărsături, greață
	Cu frecvență necunoscută	Colită asociată cu antibioticele (vezi pct. 4.4)
Tulburări hepatobiliare	Frecvente	Creșterea concentrațiilor serice ale transaminazelor, creșterea valorilor serice ale fosfatazei alcaline, creșterea valorilor serice ale lactat dehidrogenazei
	Mai puțin frecvente	Creșterea bilirubinei în sânge.
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente	Erupție cutanată, prurit
	Mai puțin frecvente	Necroliză epidermică toxică, sindrom Stevens-Johnson, eritem polimorf (vezi pct. 4.4), urticarie
	Cu frecvență necunoscută	Reacție medicamentoasă cu eozinofilie și simptome sistemice, pustuloză exantematoasă acută generalizată (vezi pct. 4.4)
Afecțiuni renale și urinare	Mai puțin frecvente	Creșterea creatinei în sânge, creșterea valorilor ureei serice
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Frecvente	Inflamație, durere
	Mai puțin frecvente	Tromboflebită, durere la locul de injecție

Copii și adolescenți

Meropenem este autorizat pentru copii cu vârsta peste 3 luni. Nu există dovezi ale unui risc crescut de reacție adversă la medicament la copii, pe baza datelor limitate disponibile. Toate rapoartele primite au fost în concordanță cu evenimentele 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 prin intermediul sistemului național de raportare 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

Website: www.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 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, alte antibiotice betalactamice, carbapeneme, codul ATC: J01DH02.

Mecanism de acțiune

Meropenem exercită acțiunea sa bactericidă prin inhibarea sintezei peretelui celular bacterian al bacteriilor *Gram-pozitiv* și *Gram-negativ*, legându-se de proteinele care leagă penicilinele (PBPs – penicillin-binding proteins).

Relația farmacocinetică/farmacodinamie (FC/FD)

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. Aceasta 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* (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 carbapeneme.

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 din clasa chinolonelor, aminoglicozidelor, macrolidelor și tetraciclinelor. 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> (indicații altele decât meningita)	≤ 2	> 8
<i>Enterobacterales</i> (meningita)	≤ 2	> 2
<i>Pseudomonas</i> spp. (indicații altele decât meningita)	≤ 2	> 8
<i>Pseudomonas</i> spp. (meningita)	≤ 2	> 2
<i>Acinetobacter</i> spp. (indicații altele decât meningita)	≤ 2	> 8
<i>Acinetobacter</i> spp. (meningita)	≤ 2	> 2
<i>Streptococcus</i> grupurile A, B, C și G	notă ¹	notă ¹
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (indicații altele 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.	notă ²	notă ²
<i>Haemophilus influenzae</i> (indicații altele decât meningita)	≤ 2	> 2
<i>Haemophilus influenzae</i> (meningita)	≤ 0,25	> 0,25
<i>Moraxella catarrhalis</i> ³	≤ 2	> 2
<i>Neisseria meningitidis</i> ^{3,4} (meningita)	≤ 0,25	> 0,25
Anaerobi Gram-positiv exceptând <i>Clostridium difficile</i>	≤ 2	> 8
Anaerobi Gram-negativ	≤ 2	> 8
<i>Listeria monocytogenes</i>	≤ 0,25	> 0,25
<i>Kingella kingae</i>	≤ 0,03	> 0,03
<i>Aerococcus sanguinicola</i> and <i>urinae</i>	≤ 0,25	> 0,25
<i>Burkholderia pseudomallei</i>	≤ 2	> 2
<i>Achromobacter xylosoxidans</i>	≤ 1	> 4
<i>Bacillus</i> spp. except <i>B.anthraxis</i>	≤ 0,25	> 0,25
Valori critice nelegate de specii ⁵	≤ 2	> 8

¹ Sensibilitatea grupurilor de streptococi A, B, C și G la carbapeneme se deduce din sensibilitatea la benzilpenicilină.

² Sensibilitatea stafilococilor la carbapeneme se deduce din sensibilitatea la cefoxitină.

³ Izolatele nesensibile sunt rare sau nu sunt încă raportate. Identificarea și rezultatul testului de sensibilitate antimicrobiană pe un astfel de izolat trebuie confirmate și izolatul trebuie trimis la un laborator de referință.

⁴ Valorile critice pentru infecțiile sistemice grave cu *N. meningitidis* (meningită cu sau fără septicemie) au fost determinate numai pentru meropenem. Valoarea critică pentru meningită poate fi utilizată pentru a clasifica meropenemul pentru alte infecții grave.

Prevalența rezistenței dobândite poate varia în funcție de regiunea geografică și în timp pentru speciile selectate și sunt necesare informații locale despre rezistența, 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 (tulpinile sensibile la meticilină)[‡]
Staphylococcus species (tulpinile sensibile la meticilină) inclusiv *Staphylococcus epidermidis*
Streptococcus agalactiae (Grup B)
Grupul *Streptococcus milleri* (*S. anginosus*, *S. constellatus*, and *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
Peptostreptococcus spp. (inclusiv *P. micros*, *P. anaerobius*, *P. magnus*)

Anaerobi Gram-negativ

Bacteroides caccae
Grupul *Bacteroides fragilis*
Prevotella bivia
Prevotella disiens

Specii în cazul cărora rezistența dobândită ar putea reprezenta o problemă

Aerobi Gram-pozitiv

Enterococcus faecium^{§†}

Aerobi Gram-negativ

Acinetobacter spp.
Burkholderia cepacia
Pseudomonas aeruginosa

Microorganisme natural rezistente

Aerobi Gram-negativ

Stenotrophomonas maltophilia
Legionella spp.

Alte microorganism

Chlamydophila pneumoniae
Chlamydophila psittaci
Coxiella burnetii
Mycoplasma pneumoniae

^s Specii care demonstrează sensibilitatea intermediară naturală.

^ε Toți stafilococii rezistenți la meticilină sunt rezistenți și la meropenem.

[†] Rata rezistenței $\geq 50\%$ într-una sau mai multe țări din UE.

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

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 corespunzătoare au fost de 39,3, 62,3 și 153 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. După o perfuzie cu durata de peste 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 de meropenem.

Un studiu care a înrolat 12 pacienți cărora li s-a administrat 1000 mg meropenem pentru infecțiile intra-abdominale la fiecare 8 ore după intervenția chirurgicală a demonstrat o valoare 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 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, piele, 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 hidrolizarea de către dehidropeptidaza-I (DHP-I) umană, comparativ cu imipenemul, nefiind necesară administrarea concomitentă a unui inhibitor 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 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.

Insuficiența renală

Insuficiența renală rezultă din valorile plasmatice 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.

Insuficiența 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 adulți

Studiile de 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. Compararea a demonstrat parametri farmacocinetici consecvenți între doze și timpii de înjumătățire plasmatică similari cu cei observați la adulți, cu excepția subiecților mai mici (< 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 plasmatice concomitente, deși 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 vârsta 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 nou-născuții 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 acută 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 durata 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, incluzând potențialul 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.

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.

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 anhidru (E 500)

6.2 Incompatibilități

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

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

După reconstituire:

Administrare în injecție intravenoasă

O soluție pentru administrare intravenoasă în bolus trebuie preparată prin dizolvarea medicamentului în apă pentru preparate injectabile, pentru a obține o concentrație finală de 50 mg/ml.

Stabilitatea chimică și fizică pentru soluția reconstituită preparată pentru administrarea intravenoasă în bolus a fost demonstrată pentru o perioadă de 3 ore, în cazul depozitării la temperaturi sub 25 °C și de 12 ore, în cazul depozitării la frigider (2-8 °C).

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

Dacă nu este utilizat imediat, durata și condițiile de păstrare în timpul utilizării sunt responsabilitatea utilizatorului.

Administrare în perfuzie intravenoasă

O soluție pentru administrarea prin perfuzie intravenoasă se prepară prin dizolvarea medicamentului în soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 0,9% sau în soluție perfuzabilă de glucoză 5%, la o concentrație finală de 1 - 20 mg/ml.

Stabilitatea chimică și fizică pentru soluția perfuzabilă reconstituită preparată cu soluție de clorură de sodiu 0,9% a fost demonstrată pentru o perioadă de 3 ore, în cazul depozitării la temperaturi sub 25 °C și de 24 ore, în cazul depozitării la frigider (2-8 °C).

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

Dacă nu este utilizat imediat, durata și condițiile de păstrare în timpul utilizării sunt responsabilitatea utilizatorului.

Soluția reconstituită de meropenem în soluție de glucoză 5% trebuie utilizată imediat.

Soluțiile reconstituite nu trebuie înghețate.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

A nu se congela soluția reconstituită.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după reconstituire, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Meropenem Antibiotice 500 mg

Flacoane din sticlă transparentă (tip II), cu capacitatea de 10 ml, închise cu dop din cauciuc butilic de 20 mm, de culoare gri, sigilate cu capse detașabile din aluminiu, care conțin 674,5 mg pulbere.

Meropenem Antibiotice 1g

Flacoane din sticlă transparentă (tip II), cu capacitatea de 20 ml, închise cu dop din cauciuc butilic de 20 mm, de culoare gri, sigilate cu capse detașabile din aluminiu, care conțin 1349 mg pulbere.

Medicamentul este disponibil în cutie cu 1 flacon și 10 flacoane.

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Injecție intravenoasă

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

Perfuzie

Pentru perfuzia intravenoasă, meropenemul poate fi reconstituit direct cu soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 0,9 % sau cu soluție perfuzabilă de glucoză 5 %.

Fiecare flacon este numai pentru o singură utilizare.

Notă: Flaconul trebuie lăsat să ajungă la temperatura camerei înainte de utilizare.
Pentru prepararea și administrarea soluției trebuie respectate tehnici aseptice standard.

Soluția trebuie agitată înainte de utilizare.

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Antibiotice SA
Str. Valea Lupului nr. 1, 707410, Iași
România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

14248/2022/01-02
14249/2022/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Ianuarie 2022

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Ianuarie 2022