

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

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

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Meropenem Noridem 500 mg

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

Meropenem Noridem 1 g

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

Excipient(ti) cu efect cunoscut

Fiecare flacon de 500 mg conține carbonat de sodiu 104 mg, echivalent cu aproximativ 45 mg sodiu.

Fiecare flacon de 1 g conține carbonat de sodiu 208 mg, echivalent cu aproximativ 90 mg sodiu.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă.

Pulbere de culoare albă până galben deschis.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Meropenem este indicat pentru tratamentul următoarelor infecții la adulți și copii cu vârsta de 3 luni și mai mari (vezi pct. 4.4 și 5.1):

- Pneumonie severă, care include pneumonie nosocomială și pneumonie asociată cu ventilația mecanică.
- Infecții bronho-pulmonare la pacienții cu fibroză chistică.
- Infecții complicate ale tractului urinar.
- Infecții complicate intra-abdominale.
- Infecții intra- și post-partum.
- Infecții complicate ale pielii și țesuturilor moi.
- Meningită bacteriană acută.

Meropenem poate fi utilizat în managementul pacienților neutropenici cu febră care se suspectează a fi determinată de o infecție bacteriană.

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

Trebuie luate în considerare recomandările din ghidurile de diagnostic și tratament curente privind utilizarea adecvată a antibioticelor.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Tabelele de mai jos prezintă recomandări generale pentru dozare.

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

O doză de până la 2 g 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 poate fi adecvată în special în tratamentul anumitor tipuri de infecții, cum sunt infecțiile cauzate de bacterii mai puțin sensibile (de exemplu *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp.), sau infecții foarte severe.

În tratamentul pacienților cu insuficiență renală sunt necesare considerații suplimentare privind dozarea (vezi mai jos).

Adulți și adolescenți

Infecție	Doza trebuie administrată la fiecare 8 ore
Pneumonie severă, care include pneumonie nosocomială și pneumonie asociată cu ventilația mecanică.	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- și post-partum	500 mg sau 1 g
Infecții complicate ale pielii și țesuturilor moi	500 mg sau 1 g
Meningită bacteriană acută	2 g
Managementul pacienților cu neutropenie febrilă	1 g

Meropenem se administrează de obicei prin perfuzie intravenoasă timp de aproximativ 15 până la 30 de 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 în aproximativ 5 minute. Sunt disponibile date limitate pentru a susține siguranța administrării unei doze de 2 g la adulți sub formă de injecție intravenoasă în bolus.

Insuficiență renală

Doza la adulți și adolescenți trebuie ajustată când clearance-ul creatininei este mai mic de 51 ml/min, a se vedea mai jos. Există date limitate pentru a susține ajustarea dozelor pentru a administra o doză unică de 2 g.

Clearance-ul creatininei (ml/min)	Doza (pe baza intervalului de „unități” de doză de 500 mg, 1 g sau 2 g, vezi tabelul de mai sus)	Frecvența
26-50	O doză unică	La fiecare 12 ore
10-25	Jumătate din doză unică	La fiecare 12 ore
<10	Jumătate din doză unică	La fiecare 24 ore

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

Nu există recomandări pentru doze stabilite pentru pacienții supuși dializei peritoneale.

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 cu valori ale clearance-ului creatininei peste 50 ml/min.

Copii și adolescenți

Copii cu vârsta sub 3 luni

Nu au fost stabilite siguranța și eficacitatea meropenemului la copiii cu vârsta sub 3 luni, iar schema de tratament cu doze optime nu a fost identificată. Cu toate acestea, date farmacocinetice limitate sugerează că 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 până la 11 ani și până la 50 kg greutate corporală

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

Infecție	Doza se administrează la fiecare 8 ore
Pneumonie severă, care include pneumonie nosocomială și pneumonie asociată cu ventilația mecanică	10 sau 20 mg/kg
Infecții bronho-pulmonare în fibroza chistică	40 mg/kg
Infecții complicate ale tractului urinar	10 sau 20 mg/kg
Infecții complicate intra-abdominale	10 sau 20 mg/kg
Infecții complicate ale pielii și țesuturilor moi	10 sau 20 mg/kg
Meningită bacteriană acută	40 mg/kg
Managementul pacienților cu neutropenie febrilă	20 mg/kg

Copii cu greutatea peste 50 kg

Trebuie administrată doza pentru adulți.

Nu există experiență la copiii cu insuficiență renală.

Mod de administrare

Meropenem se administrează de obicei prin perfuzie intravenoasă în aproximativ 15 până la 30 de 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 în aproximativ 5 minute. Există date limitate privind siguranța, care să susțină administrarea unei doze de 40 mg/kg la copii, sub formă de 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 oricare antibiotic din clasa carbapeneme.

Hipersensibilitate severă (de exemplu reacție anafilactică, reacție cutanată severă) la oricare alt tip de antibiotice beta-lactamice (de exemplu peniciline sau cefalosporine).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Alegerea meropenem pentru a trata individualizat un pacient trebuie să ia în considerare caracterul adecvat al utilizării unui antibiotic din clasa carbapeneme pe baza unor factori precum severitatea infecției, prevalența rezistenței la alți agenți antibacterieni adecvați și riscul selectării bacteriilor rezistente la carbapeneme.

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

Rezistența la carbapeneme a *Enterobacteriaceaelor*, *Pseudomonas aeruginosa* și *Acinetobacter* spp. este diferită în Uniunea Europeană. Medicilor prescriptori li se recomandă să ia în considerare prevalența locală a rezistenței acestor bacterii la carbapeneme.

Reacții de hipersensibilitate

Ca și în cazul tuturor antibioticelor beta-lactamice, au fost raportate reacții de hipersensibilitate grave și ocazional letale (vezi pct. 4.3 și 4.8).

Pacienții cu istoric de hipersensibilitate la carbapeneme, peniciline sau alte antibiotice beta-lactamice pot avea, de asemenea, hipersensibilitate la meropenem. Înainte de începerea tratamentului cu meropenem, trebuie efectuată o anamneză atentă cu privire la reacțiile de hipersensibilitate anterioare la antibiotice beta-lactamice.

Dacă apare o reacție alergică severă, medicamentul trebuie întrerupt și luate măsuri adecvate.

La pacienții tratați cu meropenem au fost raportate reacții adverse cutanate severe (RACS), precum sindromul Stevens-Johnson (SJS), necroliza epidermică toxică (NET), reacția la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS), eritemul multiform (EM) și pustuloza exantematoasă generalizată acută (PEGA) (vezi pct. 4.8). Dacă apar semne și simptome sugestive pentru aceste reacții, meropenem trebuie întrerupt imediat și trebuie luat în considerare un tratament alternativ.

În cazul altor antibiotice beta-lactamice, s-au raportat reacții de hipersensibilitate care evoluat la sindrom Kounis (spasm alergic acut al arterelor coronare care poate duce la infarct miocardic, vezi punctul 4.8).

Colită asociată antibioticelor

Colita asociată antibioticelor și colita pseudomembranoasă au fost raportate la aproape toți agenții antibacterieni, care includ meropenem, și pot varia ca severitate de la forma ușoară până la cea care poate pune viața în pericol. Prin 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). Trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului cu meropenem și administrarea unui tratament specific pentru *Clostridioides difficile*. Nu trebuie administrate medicamente care inhibă peristaltismul.

Convulsii

Cu frecvență rară au fost raportate convulsii în timpul tratamentului cu carbapeneme, care includ meropenem (vezi pct. 4.8).

Monitorizarea funcției hepatice

Funcția hepatică trebuie monitorizată îndeaproape în timpul tratamentului cu meropenem din cauza riscului de toxicitate hepatică (disfuncție hepatică însoțită de coleastă și citoliză) (vezi pct. 4.8).

Utilizarea la pacienții cu afecțiuni hepatice: funcția hepatică trebuie monitorizată la pacienții cu afecțiuni hepatice preexistente în timpul tratamentului cu meropenem. Nu este necesară ajustarea dozei (vezi pct. 4.2).

Seroconversie la testul antiglobulinic direct (testul Coombs)

Un test Coombs pozitiv direct sau indirect poate apărea în timpul tratamentului cu meropenem.

Utilizarea concomitentă cu acidul valproic/valproatul de sodiu/valpromida

Nu se recomandă utilizarea concomitentă de meropenem și acid valproic/valproat de sodiu/valpromidă (vezi pct. 4. 5).

Meropenem conține sodiu

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

Meropenem 1,0 g: Acest medicament conține sodiu 90 mg per doză de 1,0 g, echivalent cu 4,5% din doza zilnică maximă recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu au fost efectuate studii specifice privind interacțiuni medicamentoase, altele decât cu probenecid. Probenecidul concurează cu meropenemul pentru secreția tubulară activă și inhibă astfel excreția renală de meropenem, cu efect de creștere a timpului de înjumătățire prin eliminare și a concentrației plasmatice de meropenem. Se impune prudență dacă probenecidul este administrat concomitent cu meropenemul.

Efectul potențial al meropenemului asupra proteinelor de legare ale altor medicamente sau asupra metabolismului nu a fost studiat. Cu toate acestea, legarea de proteine este atât de joasă încât nu este de așteptat nicio interacțiune cu alți compuși pe baza acestui mecanism.

S-a raportat scăderea nivelului în sânge a acidului valproic atunci când acesta este administrat concomitent cu antibiotice carbapeneme, ceea ce a dus la o scădere cu 60-100% a nivelurilor de acid valproic în aproximativ două zile. Datorită debutului rapid și scăderii extinse, administrarea concomitentă de acid valproic/valproat sodic și antibiotice carbapeneme nu poate fi controlată terapeutic și prin urmare trebuie evitată (vezi pct. 4.4).

Anticoagulante orale

Administrarea simultană de antibiotice și warfarină poate spori efectele sale anticoagulante. S-au raportat numeroase cazuri de creștere a efectelor anticoagulante ale medicamentelor anticoagulante administrate pe cale orală, inclusiv warfarină, la pacienții cărora li se administrează concomitent antibiotice. Riscul poate varia în funcție de infecția subiacentă, vârsta și starea generală a pacientului, astfel încât contribuția antibioticului la creșterea INR (raport internațional normalizat) este dificil de evaluat. Se recomandă ca INR să fie monitorizat frecvent la scurt timp după începerea administrării și pe durata tratamentului cu antibiotice concomitent cu un anticoagulant oral.

Copii și adolescenți

Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele privind utilizarea meropenemului la femeile gravide nu există sau sunt 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 de preferat să se evite utilizarea meropenemului în timpul sarcinii.

Alăptarea

S-a raportat că mici cantități de meropenem au fost excretate în laptele uman. Meropenem nu trebuie utilizat la femeile care alăptează decât dacă beneficiul potențial pentru mamă justifică riscul potențial pentru sugar.

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

Nu s-au efectuat studii privind efectul 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, în cazul meropenemului, au fost raportate durere de cap, parestezii și convulsii.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Într-o analiză asupra unui număr de 4872 de pacienți cu 5026 expuneri la tratament cu meropenem, reacțiile adverse asociate meropenemului raportate cel mai frecvent au fost diaree (2,3%), erupții cutanate (1,4%), greață/vărsături (1,4%) și inflamație la locul injectării (1,1%). Cele mai frecvent raportate reacții adverse de laborator legate de meropenem au fost trombocitoza (1,6%) și creșterea valorilor enzimelor hepatice (1,5-4,3%).

Riscul de reacții adverse în format tabelar

În tabelul de mai jos, toate reacțiile adverse sunt enumerate în funcție de clasificarea pe aparate și sisteme și 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.

Tabelul 1		
Clasificare pe organe, aparate și sisteme	Frecvența	Reacție adversă

Infecții și infestări	Mai puțin frecvente	Candidoză orală și vaginală
Tulburări ale sângelui și ale sistemului limfatic	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 psihiatrice	Rare	Delir
Tulburări ale sistemului nervos	Frecvente	Durere de cap
	Mai puțin frecvente	Parestezie
	Rare	Convulsii (vezi pct. 4.4)
Tulburări gastro-intestinale	Frecvente	Diaree, durere abdominală, vărsături, greață
	Mai puțin frecvente	Colită asociată antibioticelor (vezi pct. 4.4)
Tulburări hepatobiliare	Frecvente	Valori crescute ale transaminazelor, valori crescute ale fosfatazei alcaline sanguine, valori crescute ale lactatdehidrogenazei sanguine
	Mai puțin frecvente	Creșterea bilirubinei din sânge
Afecțiuni de la nivelul pielii și țesutului subcutanat	Frecvente	Erupecie cutanată, prurit
	Mai puțin frecvente	Necroliză epidermică toxică, sindrom Stevens Johnson, eritem multiform (vezi pct. 4.4), urticarie
	Nu se cunosc	Reacție la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice, pustuloză exantematoasă generalizată acută (vezi pct. 4.4)
Tulburări renale și urinare	Mai puțin frecvente	Creșterea creatininei în sânge, creșterea ureei în sânge
Tulburări generale și efecte la locul de administrare	Frecvente	Inflamație, durere
	Mai puțin frecvente	Tromboflebită, durere la locul injectării

Descrierea unor reacții adverse selectate

Sindromul Kounis

Sindromul coronarian acut asociat cu o reacție alergică (sindromul Kounis) a fost raportat la alte antibiotice beta-lactamice (vezi pct. 4.4).

Copii și adolescenți

Meropenem este autorizat pentru copiii cu vârsta peste 3 luni. Pe baza datelor disponibile limitate, nu există dovezi privind un risc crescut de apariție a unei reacții adverse la medicament la copii. 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 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 poate fi posibil la pacienții cu insuficiență renală dacă doza nu este ajustată așa cum este descris la pct. 4. 2. Experiența limitată după introducerea pe piață indică faptul că, dacă apar reacții adverse după supradozaj, acestea sunt în concordanță cu profilul reacțiilor adverse descris la pct. 4.8, sunt în general ușoare ca grad de severitate și dispar la întreruperea sau la reducerea dozei. Trebuie luate în considerare tratamente simptomatice.

La pacienți cu funcție renală normală va avea loc eliminarea renală rapidă.

Hemodializa va elimina meropenemul și metabolitul acestuia.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antibiotice sistemice, carbapeneme, codul ATC: J01DH02

Mecanism de acțiune

Meropenem își exercită activitatea bactericidă prin inhibarea sintezei peretelui celular bacterian la bacteriile gram-pozitive și gram-negative prin legare de proteinele de legare a penicilinei (PLP).

Relația farmacocinetică/farmacodinamică (FC/FD)

Similar altor agenți antibacterieni beta-lactamici, s-a demonstrat că timpul în care concentrațiile de meropenem depășesc CMI ($T > CMI$) se corelează cel mai bine cu eficacitatea. În modelele preclinice, meropenemul a demonstrat activitate atunci când concentrațiile plasmatice au depășit CMI ale microorganismelor infectante pentru aproximativ 40% din intervalul de dozare. Această țintă nu a fost stabilită clinic.

Mecanismul rezistenței

Rezistența bacteriană la meropenem poate rezulta din: (1) scăderea permeabilității membranei exterioare a bacteriilor gram-negative (datorită producției diminuate de porine) (2) afinitate redusă a proteinelor de legare la penicilină (PLP) țintă (3) expresia crescută a componentelor pompei de eflux și (4) producția de beta-lactamaze care pot hidroliza carbapenemele.

În Uniunea Europeană au fost raportate grupuri localizate de infecții cu bacterii rezistente la carbapeneme.

Nu există rezistență încrucișată bazată pe țintă între meropenem și clasele de antibiotice chinolone, aminoglicozide, macrolide și tetraciline. Cu toate acestea, bacteriile pot prezenta rezistență la mai mult decât o clasă de antibiotice atunci când mecanismul implicat include permeabilitatea scăzută și/sau o pompă (pompe) de eflux.

Valori critice

Criteriile de interpretare pentru CMI (concentrație minimă inhibitoare) în testarea susceptibilității au fost stabilite de Comitetul european de testare a sensibilității antimicrobiene (EUCAST) pentru meropenem și sunt enumerate aici: <https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx>

Prevalența rezistenței dobândite poate varia cu aria geografică și în timp pentru speciile selectate, și este recomandată obținerea de informații locale privind rezistența, în special atunci când se tratează infecții severe. Dacă este necesar, trebuie solicitat sfatul unui expert când prevalența locală a rezistenței este de așa natură încât utilizarea antibioticului, cel puțin în unele tipuri de infecții, este discutabilă.

Următorul tabel de agenți patogeni enumerați este derivat din experiența clinică și ghidurile terapeutice.

Specii sensibile în mod obișnuit

Aerobi gram-pozitivi

Enterococcus faecalis^s

Staphylococcus aureus (sensibil la meticilină)^t

Specii de *Staphylococcus* (sensibile la meticilină), inclusiv *Staphylococcus epidermidis*

Streptococcus agalactiae (grupa B)

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

Streptococcus pneumoniae

Streptococcus pyogenes (grupa A)

Aerobi gram-negativi

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-pozitivi

Clostridium perfringens

Peptoniphilus asaccharolyticus

Specii de *peptostreptococcus* (inclusiv *P. micros*, *P. anaerobius*, *P. magnus*)

Anaerobi gram-negativi

Bacteroides caccae

Grupa *Bacteroides fragilis*

Prevotella bivia

Prevotella disiens

Specii pentru care rezistența dobândită poate fi o problemă

Aerobi gram-pozitivi

Enterococcus faecium^{S†}

Aerobi gram-negativi

Specia *Acinetobacter*

Burkholderia cepacia

Pseudomonas aeruginosa

Organisme inerent rezistente

Aerobi gram-negativi

Stenotrophomonas maltophilia

Specia *Legionella*

Alte microorganisme

Chlamydophila pneumoniae

Chlamydophila psittaci

Coxiella burnetii

Mycoplasma pneumoniae

^S Specii care prezintă sensibilitate intermediară naturală

[£] Toți stafilococii rezistenți la meticilină sunt rezistenți la meropenem

[†] Rata de rezistență $\geq 50\%$ în una sau mai multe țări din UE.

Morva (o zoonoză cu bacteria *Burkholderia mallei*, transmisă la om) și melioidoza (o infecție cu *B. pseudomallei*) : Utilizarea meropenem la om se bazează pe date privind sensibilitatea *in vitro* a *B. mallei* și *B. pseudomallei* și pe date limitate la om. Medicii curanți trebuie să consulte documentele naționale și/sau internaționale de consens privind tratamentul morvei și melioidozei.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

La subiecții sănătoși, timpul mediu de înjumătățire plasmatică este de aproximativ 1 oră; volumul mediu de distribuție este de aproximativ 0,25 l/kg (11-27 l), iar clearance-ul mediu este de 287 ml/min la 250 mg, scăzând la 205 ml/min la 2 g. Dozele de 500, 1000 și 2000 mg administrate prin perfuzie timp de 30 minute generează valori medii ale C_{max} de aproximativ 23, 49 și respectiv 115 micrograme/ml, iar valorile ASC aferente au fost de 39,3, 62,3 și 153 micrograme.ora/ml. După administrarea perfuziei timp de 5 minute, valorile C_{max} sunt de 52 și 112 micrograme/ml după doze de 500 mg și, respectiv, 1000 mg. Când se administrează doze multiple de 8 ore la subiecții cu funcție renală normală, nu se produce acumularea de meropenem.

Un studiu efectuat la 12 pacienți cărora li s-a administrat meropenem 1000 mg la 8 ore după intervenția chirurgicală pentru infecții intra-abdominale a evidențiat o C_{max} și timp de înjumătățire plasmatică comparabile cu cele ale subiecților normali, dar un volum de distribuție mai mare de 27 l.

Distribuție

Legarea de proteinele plasmatice medii pentru meropenem a fost aproximativ 2% și a fost independentă de concentrație. După administrarea rapidă (5 minute sau mai puțin), farmacocinetica este biexponențială, dar aceasta este mult mai puțin evidentă după 30 de minute de perfuzie. S-a demonstrat că meropenemul pătrunde bine în mai multe lichide și țesuturi ale corpului, inclusiv în plămâni, secreții bronșice, bilă, lichid cefalorahidian, țesuturi genitale, piele, fascie, mușchi și exudate peritoneale.

Metabolizare

Meropenemul este metabolizat prin hidroliza inelului beta-lactamic generând un metabolit inactiv microbiologic. Meropenem *in vitro* prezintă o sensibilitate redusă la hidroliză sub acțiunea dehidropeptidazei umane (DHP-1) comparativ cu imipenemul, și nu este necesară administrarea concomitentă a unui inhibitor al DHP-1.

Eliminare

Meropenemul este excretat în principal nemodificat prin rinichi; aproximativ 70% (50-75%) din doză este excretată nemodificată în decurs de 12 ore. O altă doză de 28% este recuperată ca metabolit inactiv microbiologic. Eliminarea prin fecale reprezintă doar 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 determină o ASC mai mare și un timp de înjumătățire plasmatică mai lung pentru meropenem. Au existat creșteri ale ASC de 2,4 ori la pacienții cu insuficiență moderată (CrCl 33-74 ml/min), de 5 ori în cazul insuficienței severe (CrCl 4-23 ml/min) și de 10 ori la pacienții cu hemodializă (CrCL <2 ml/min) comparativ cu subiecții sănătoși (CrCl >80 ml/min). ASC a metabolitului cu inel deschis inactiv microbiologic a fost, de asemenea, semnificativ 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, clearance-ul în timpul hemodializei fiind de aproximativ 4 ori mai mare decât la pacienții anurici.

Insuficiență hepatică

În urma unui studiu la pacienții cu ciroză alcoolică nu s-a demonstrat niciun efect al bolii hepatice asupra farmacocineticii meropenemului după doze repetate.

Pacienți adulți

Studiile farmacocinetice efectuate la pacienți nu au evidențiat diferențe farmacocinetice semnificative față de subiecții sănătoși cu funcție renală echivalentă. Un model populațional, dezvoltat din datele provenind de la 79 de pacienți cu infecție intra-abdominală sau pneumonie, a arătat o dependență volumului central de greutate și a clearance-ului de clearance-ul creatininei și vârstă.

Copii și adolescenți

Farmacocinetica la sugari și copii cu infecție la doze de 10, 20 și 40 mg/kg a arătat că valorile C_{max} sunt aproximative cu cele de la adulți după doze de 500, 1000 și respectiv 2000 mg. Compararea a evidențiat o farmacocinetică consistentă între doze și timpul de înjumătățire similar cu cel observat la adulți la toți subiecții, 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/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 prin urină la 12 ore ca meropenem, și încă 12% ca metabolit. Concentrațiile de meropenem în LCR la copii cu meningită sunt aproximativ 20% din concentrațiile plasmatice concomitente chiar dacă există o variabilitate semnificativă inter-individuală.

Farmacocinetica meropenemului la nou-născuții care necesită tratament antiinfecțios a arătat clearance crescut la nou-născuții cu vârstă cronologică sau gestațională mai mare, cu un timp mediu total de înjumătățire plasmatică de 2,9 ore. Simularea Monte Carlo bazată pe un model de FC populațională a arătat că o schemă cu doze de 20 mg/kg la 8 ore a atins 60% $T > CMI$ pentru *P. aeruginosa* la 95% din nou-născuții prematur și 91% din nou-născuții la termen.

Vârșnici

Studiile farmacocinetice la subiecți vârstnici sănătoși (65-80 ani) au arătat o reducere a clearance-ului plasmatic, care s-a corelat cu reducerea clearance-ului creatininei asociată vârstei și o reducere mai mică a clearance-ului non-renal. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici, cu excepția cazurilor de insuficiență renală moderată spre severă (vezi pct. 4.2).

5.3 Date preclinice de siguranță

Studiile la animale indică faptul că meropenem este bine tolerat renal. Dovada histologică de afectare tubulară renală a fost observată la șoareci și câini numai la doze de 2000 mg/kg și mai mari după o singură administrare, sau mai mult, și la maimuțe la 500 mg/kg într-un studiu de 7 zile.

Meropenem este, în general, bine tolerat de sistemul nervos central. Efectele au fost observate în studiile de toxicitate acută la rozătoare la doze mai mari de 1000 mg/kg.

DL₅₀ intravenoasă (IV) de meropenem la rozătoare este mai mare de 2000 mg/kg.

În studiile cu doze repetate, cu durată de până la 6 luni, au fost observate doar efecte minore, care au inclus scăderea parametrilor celulelor roșii la câini.

Nu au existat dovezi ale potențialului mutagen într-o baterie de teste convenționale și nicio dovadă de toxicitate asupra funcției de reproducere, care include potențialul teratogen, în studii la șobolan cu doză de până la 750 mg/kg și la maimuțe cu doză de până la 360 mg/kg.

Nu a existat nicio dovadă de sensibilitate crescută la meropenem la pui comparativ cu adulții. Forma farmaceutică de uz intravenos a fost bine tolerată în studiile la animale.

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

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 punctul 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

4 ani

După reconstituire:

Administrarea prin injecție intravenoasă în bolus

O soluție pentru injectare în bolus se prepară prin dizolvarea a 1 g și a 500 mg de Meropenem în 20 ml și, respectiv, 10 ml de apă pentru preparate injectabile. Stabilitatea chimică și fizică a soluției în timpul utilizării, preparată pentru injectare în bolus, a fost demonstrată timp de 3 ore până la 25 °C sau 12 ore la frigider (2 °C - 8 °C).

Din punct de vedere microbiologic, cu excepția cazului în care metoda de deschidere/reconstituire/diluare exclude riscul de contaminare microbiologică, soluția de medicament trebuie utilizată imediat.

Dacă soluția de medicament nu este utilizată imediat, timpul până la utilizare și condițiile de păstrare sunt în responsabilitatea utilizatorului.

Administrarea perfuziei intravenoase

Se prepară o soluție perfuzabilă prin dizolvarea medicamentului fie în soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 0,9%, fie în soluție perfuzabilă de glucoză 5% până la o concentrație finală de 1 până la 20 mg/ml. A fost dovedită stabilitatea chimică și fizică a soluției perfuzabile preparată cu soluție de clorură de sodiu 0,9% timp de 6 ore, la 25 °C sau 24 ore la frigider (2 °C - 8 °C).

Din punct de vedere microbiologic, cu excepția cazului în care metoda de deschidere/reconstituire/diluare exclude riscul de contaminare microbiologică, soluția perfuzabilă trebuie utilizată imediat.

Dacă nu este utilizată imediat, timpul până la utilizare și condițiile de păstrare sunt în responsabilitatea utilizatorului.

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

Soluțiile reconstituite nu trebuie congelate.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Nu congelați soluția reconstituită.

Pentru condiții de păstrare pentru medicamentul reconstituit/diluat, vezi punctul 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Meropenem Noridem 500 mg

674 mg pulbere într-un flacon din sticlă tip III de 20 ml cu dop (cauciuc bromobutilic) și sigilat cu capsă de aluminiu cu sigiliu din plastic detașabil.

Meropenem Noridem 1 g

1348 mg pulbere într-un flacon din sticlă tip III de 30 ml cu dop (cauciuc bromobutilic) și sigilat cu capsă de aluminiu cu sigiliu din plastic detașabil.

Medicamentul este disponibil în ambalaje cu 1 sau 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

Meropenem care urmează să fie utilizat pentru injecție intravenoasă în bolus trebuie dizolvat în apă sterilă pentru preparate injectabile, după cum se menționează mai jos:

Doza de Meropenem	Cantitatea de „apă pentru preparate injectabile” necesară pentru diluare
500 mg	10 ml
1 g	20 ml
1,5 g	30 ml
2 g	40 ml

Se asigură astfel o concentrație aproximativă de 50 mg/ml. Soluțiile reconstituite sunt incolore spre gălbui.

Infuzie

Pentru perfuzia intravenoasă, flacoanele de meropenem pot fi reconstituite direct cu soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 0,9% sau glucoză 5%.

Fiecare flacon este numai pentru o singură utilizare.

Pentru prepararea și administrarea soluției trebuie utilizate tehnici aseptice standard.

Soluția trebuie agitată înainte de utilizare.

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

Soluția reconstituită este o soluție limpede de culoare galben deschis, fără particule vizibile.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Noridem Enterprises Limited
Evagorou & Makariou
Mitsi Building 3, Office 115
1065 Nicosia, Cipru

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

16411/2026/01-02
16412/2026/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Ianuarie 2026

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Ianuarie 2026