

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Meropenem Sandoz 500 mg polvere per soluzione iniettabile o per infusione

Meropenem Sandoz 1000 mg polvere per soluzione iniettabile o per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Meropenem Sandoz 500 mg polvere per soluzione iniettabile o per infusione

Ogni flaconcino contiene meropenem triidrato equivalente a 500 mg di meropenem anidro.

Il contenuto di sodio di ogni flaconcino è pari a 2,0 mEq (45 mg).

Dopo la ricostituzione con 10 ml di diluente la concentrazione di meropenem corrisponde a 50 mg/ml.

Meropenem Sandoz 1000 mg polvere per soluzione iniettabile o per infusione

Ogni flaconcino contiene meropenem triidrato equivalente a 1000 mg di meropenem anidro.

Il contenuto di sodio di ogni flaconcino è pari a 4,0 mEq (90 mg).

Dopo la ricostituzione con 20 ml di diluente la concentrazione di meropenem corrisponde a 50 mg/ml.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere il paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per soluzione iniettabile o per infusione.

Polvere cristallina di colore da bianco a giallo chiaro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Meropenem Sandoz è indicato per il trattamento negli adulti e nei bambini sopra i tre mesi di età delle seguenti infezioni (vedere i paragrafi 4.4 e 5.1):

- Polmonite grave, compresa polmonite acquisita in ospedale e polmonite associata a ventilazione
- infezioni bronco-polmonari nella fibrosi cistica
- infezioni complicate delle vie urinarie
- infezioni complicate intraddominali
- infezioni intra- e post-parto
- infezioni complicate della cute e dei tessuti molli
- meningite batterica acuta.

Trattamento di pazienti con batteriemia che si verifica in associazione, o sembra essere associata a una qualsiasi delle infezioni sopra elencate.

Meropenem Sandoz può essere usato per la gestione dei pazienti neutropenici con febbre che si sospetta dovuta a infezione batterica.

È necessario considerare l'opportunità di ricorrere alle linee guida ufficiali sull'uso appropriato degli agenti antibatterici.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Le tabelle seguenti forniscono raccomandazioni generali per il dosaggio.

La dose di Meropenem Sandoz somministrata e la durata del trattamento devono essere stabilite tenendo in considerazione il tipo di infezione da trattare, la sua gravità e la risposta clinica.

Una dose fino a 2 g tre volte al giorno negli adulti e negli adolescenti e una dose fino a 40 mg/kg tre volte al giorno nei bambini possono essere particolarmente appropriate nel trattamento di alcuni tipi di infezioni, come le infezioni da specie batteriche poco sensibili (ad es. *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp) o infezioni molto gravi.

Ulteriori considerazioni sul dosaggio sono necessarie per il trattamento dei pazienti con insufficienza renale (vedere oltre).

Adulti e adolescenti

Infezione	Dose da somministrare
	ogni 8 ore
Polmonite grave, compresa quella acquisita in ospedale e polmonite associata a ventilazione	500 mg o 1 g
Infezioni bronco-polmonari nella fibrosi cistica	2 g
Infezioni complicate del tratto urinario	500 mg o 1 g
Infezioni complicate intraddominali	500 mg o 1 g
Infezioni intra- e post-partum	500 mg o 1 g
Infezioni complicate della cute e dei tessuti molli	500 mg o 1 g
Meningite batterica acuta	2 g
Trattamento dei pazienti neutropenici febbrili	1 g

Meropenem Sandoz è solitamente somministrato per infusione endovenosa nell'arco di circa 15-30 minuti (vedere i paragrafi 6.2, 6.3 e 6.6).

In alternativa, dosi fino a 1 g possono essere somministrate come iniezione in bolo nell'arco di circa 5 minuti. È disponibile un numero limitato di dati sulla sicurezza a sostegno della somministrazione di una dose di 2 g negli adulti come iniezione endovenosa in bolo.

Pazienti con compromissione renale

La dose per gli adulti e gli adolescenti deve essere aggiustata quando la clearance della creatinina è inferiore a 51 ml/min, come indicato di seguito. È disponibile un numero limitato di dati a sostegno di questi aggiustamenti di dose per una dose unitaria di 2 g.

Clearance della creatinina (ml/min)	Dose (basata su un range di dose "unitaria" di 500 mg o 1 g o 2 g, vedere tabella sopra)	Frequenza
26-50	una dose unitaria	ogni 12 ore
10-25	metà di una dose unitaria	ogni 12 ore
<10	metà di una dose unitaria	ogni 24 ore

Meropenem viene eliminato tramite emodialisi ed emofiltrazione. La dose necessaria deve essere somministrata dopo il completamento del ciclo di emodialisi.

Non ci sono raccomandazioni di dosi per i pazienti sottoposti a dialisi peritoneale.

Pazienti con compromissione epatica

Nei pazienti con compromissione della funzionalità epatica non è necessario alcun aggiustamento di dose (vedere il paragrafo 4.4).

Dosaggio nei pazienti anziani

Nei pazienti anziani con funzionalità renale normale o con valori di clearance della creatinina superiori a 50 ml/min non è necessario alcun aggiustamento di dose.

Popolazione pediatrica

Bambini sotto i 3 mesi

La sicurezza e l'efficacia di meropenem nei bambini sotto i 3 mesi di età non sono state stabilite e la dose ottimale non è stata identificata. Tuttavia, i limitati dati di farmacocinetica suggeriscono che 20 mg/kg ogni 8 ore può essere una terapia appropriata (vedere il paragrafo 5.2).

Bambini dai 3 mesi ai 11 anni e fino a 50 kg di peso corporeo

La dose raccomandata è indicata nella seguente tabella:

Infezione	Dose da somministrare
	ogni 8 ore
Polmonite grave, compresa quella acquisita in ospedale e polmonite associata a ventilazione	10 o 20 mg/kg
Infezioni bronco-polmonari nella fibrosi cistica	40 mg/kg
Infezioni complicate del tratto urinario	10 o 20 mg/kg
Infezioni complicate intra-addominali	10 o 20 mg/kg
Infezioni complicate della cute e dei tessuti molli	10 o 20 mg/kg
Meningite batterica acuta	40 mg/kg
Trattamento dei pazienti neutropenici febbrili	20 mg/kg

Bambini oltre i 50 kg di peso corporeo

Deve essere somministrata la dose per adulti.

Non esiste alcuna esperienza nei bambini con compromissione renale.

Modo di somministrazione

Meropenem viene solitamente somministrato per infusione endovenosa nell'arco di circa 15-30 minuti (vedere i paragrafi 6.2, 6.3 e 6.6). In alternativa, le dosi di meropenem fino a 20 mg/kg possono essere somministrate come iniezione in bolo nell'arco di circa 5 minuti. È disponibile un numero limitato di dati sulla sicurezza a sostegno della somministrazione di una dose di 40 mg/kg nei bambini sotto forma di iniezione endovenosa in bolo.

Per le istruzioni sulla ricostituzione del medicinale prima della somministrazione, vedere il paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Ipersensibilità a un qualsiasi altro agente antibatterico carbapenemico.

Grave ipersensibilità (per esempio reazione anafilattica, reazione cutanea grave) a qualsiasi altro tipo di antibatterico betalattamico (per esempio penicilline o cefalosporine).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

La scelta di meropenem per trattare un singolo paziente deve tenere conto dell'opportunità di utilizzare un agente antibatterico carbapenemico sulla base di fattori quali la gravità dell'infezione, la prevalenza di resistenza ad altri agenti antibatterici idonei e il rischio di selezionare batteri resistenti agli agenti carbapenemici.

Resistenza ad *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter* spp

La resistenza ai penemi di *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter* spp. varia nell'Unione Europea. I medici sono invitati a considerare la prevalenza locale della resistenza di questi batteri ai penemi.

Reazioni di ipersensibilità

Come con tutti gli antibiotici betalattamici, sono state segnalate reazioni di ipersensibilità gravi e talvolta fatali (vedere i paragrafi 4.3 e 4.8).

I pazienti con un'anamnesi di ipersensibilità ai carbapenemici, alle penicilline o ad altri antibiotici betalattamici possono essere ipersensibili anche a meropenem. Prima di iniziare la terapia con meropenem deve essere effettuata un'indagine accurata relativa a eventuali precedenti reazioni di ipersensibilità agli antibiotici betalattamici.

Se insorge una grave reazione allergica, il medicinale deve essere sospeso e devono essere adottati i provvedimenti appropriati.

Coliti antibiotico-associate

Con quasi tutti gli antibatterici, incluso meropenem, sono state riportate colite associata ad antibiotici e colite pseudomembranosa, di gravità variabile da lieve a potenzialmente fatale. Pertanto, è importante prendere in considerazione questa diagnosi nei pazienti che manifestano diarrea durante o dopo la somministrazione di meropenem (vedere il paragrafo 4.8). È altresì necessario considerare l'interruzione della terapia con meropenem e la somministrazione di un trattamento specifico per *Clostridium difficile*. I medicinali che inibiscono la peristalsi non devono essere somministrati.

Convulsioni

In corso di trattamento con gli agenti carbapenemici, incluso meropenem, sono state non frequentemente segnalate convulsioni (vedere il paragrafo 4.8).

Monitoraggio della funzionalità epatica

In corso di trattamento con meropenem si deve monitorare attentamente la funzionalità epatica, a causa del rischio di tossicità epatica (disfunzione epatica con colestasi e citolisi – vedere il paragrafo 4.8).

Uso nei pazienti con malattia epatica: durante il trattamento con meropenem i pazienti con patologie epatiche preesistenti devono essere monitorati per quanto riguarda la funzionalità epatica. Non è necessario alcun aggiustamento della dose (vedere il paragrafo 4.2).

Siero conversione al test diretto dell'antiglobulina (test di Coombs)

In corso di trattamento con meropenem può verificarsi una positività nel test di Coombs diretto o indiretto.

Uso concomitante di meropenem con acido valproico/sodio valproato/valpromide

L'uso concomitante di meropenem e di acido valproico/valproato di sodio/valpromide non è raccomandato (vedere il paragrafo 4.5).

Meropenem Sandoz 500 mg: una dose da 500 mg di questo medicinale contiene circa 2,0 mEq di sodio: questo deve essere tenuto in considerazione dai pazienti che seguono una dieta iposodica.

Meropenem Sandoz 1000 mg: una dose da 1000 mg di questo medicinale contiene circa 4,0 mEq di sodio: questo deve essere tenuto in considerazione dai pazienti che seguono una dieta iposodica.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Non sono stati condotti studi specifici di interazione con medicinali diversi da probenecid. Probenecid compete con meropenem nella secrezione tubulare attiva e inibisce quindi l'escrezione renale di meropenem, con l'effetto di aumentare l'emivita di eliminazione e la concentrazione plasmatica di meropenem. Occorre esercitare cautela se probenecid viene somministrato in concomitanza con meropenem.

L'effetto potenziale di meropenem sul legame proteico di altri medicinali o sul metabolismo non è stato studiato. Tuttavia il legame con le proteine è così basso che in base a questo meccanismo non si prevedono interazioni con altri composti.

Quando meropenem è stato somministrato in concomitanza con agenti carbapenemici sono state segnalate diminuzioni dei livelli ematici di acido valproico, con una conseguente diminuzione del 60-100% dei livelli di acido valproico in circa due giorni. A causa della rapida insorgenza e dell'entità della diminuzione, non si ritiene che la somministrazione di acido valproico/valproato di sodio/valpromide con agenti carbapenemici possa essere gestibile e deve quindi essere evitata (vedere il paragrafo 4.4).

Anticoagulanti orali

La somministrazione simultanea di antibiotici con warfarin può aumentare gli effetti anticoagulanti. Ci sono state molte segnalazioni di aumenti degli effetti anticoagulanti dei farmaci anticoagulanti somministrati per via orale, compresa warfarin, nei pazienti che ricevono in concomitanza agenti antibatterici. Il rischio può variare a seconda dell'infezione di base, dell'età e dello stato generale del paziente, così che il contributo dell'antibiotico per quanto riguarda l'aumento dell'INR (International Normalized Ratio) è pertanto difficile da valutare. Si raccomanda di controllare di frequente l'INR durante e subito dopo la co-somministrazione di antibiotici con un agente anticoagulante orale.

4.6 Gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati sull'uso di meropenem nelle donne in gravidanza sono limitati o inesistenti.

Gli studi su animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti per quanto concerne la tossicità riproduttiva (vedere il paragrafo 5.3).

Come misura precauzionale è preferibile evitare l'uso di meropenem in gravidanza.

Allattamento

Non è noto se meropenem venga escreto nel latte umano. Meropenem è rilevabile a concentrazioni molto basse nel latte degli animali. È necessario decidere se interrompere l'allattamento o interrompere/astenersi dalla terapia con meropenem, tenendo conto dei benefici della terapia per la donna.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati condotti studi sugli effetti di meropenem sulla capacità di guidare veicoli e utilizzare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

In una rassegna di 4872 pazienti con 5026 esposizioni al trattamento con meropenem, le reazioni avverse correlate a meropenem riportate più frequentemente sono state diarrea (2,3%), eruzione cutanea (1,4%),

nausea/vomito (1,4%) e infiammazione al sito di iniezione (1,1%). Gli eventi avversi di laboratorio correlati a meropenem più comunemente riportati sono stati trombocitosi (1,6%) e aumento degli enzimi epatici (1,5-4,3%).

Tabella contenente l'elenco delle reazioni avverse

Nella tabella sottostante tutte le reazioni avverse sono elencate secondo la classificazione per organi e sistemi e frequenza: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$); molto raro ($< 1/10.000$). All'interno di ciascuna classe di frequenza gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Tabella 1

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Evento
Infezioni ed infestazioni	non comune	candidiasi orale e vaginale
Patologie del sistema emolinfopoietico	comune	trombocitemia
	non comune	eosinofilia, trombocitopenia, leucopenia, neutropenia
	non comune	agranulocitosi, anemia emolitica
Disturbi del sistema immunitario	non comune	angioedema, anafilassi (vedere i paragrafi 4.3 e 4.4)
Patologie del sistema nervoso	comune	mal di testa
	non comune	parestesia
	raro	convulsioni (vedere il paragrafo 4.4)
Patologie gastrointestinali	comune	diarrea, vomito, nausea, dolore addominale
	non comune	colite associata ad antibiotici (vedere il paragrafo 4.4)
Patologie epatobiliari	comune	aumento delle transaminasi, della fosfatasi alcalina ematica e della lattato deidrogenasi ematica
	non comune	aumento della bilirubina nel sangue
Patologie della cute e del tessuto	comune	eruzione cutanea, prurito

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Evento
sottocutaneo	non comune	orticaria
	non comune	necrolisi epidermica tossica, sindrome di Stevens-Johnson, eritema multiforme
Patologie renali e urinarie	non comune	Aumento della creatinina nel sangue, aumento dell'urea nel sangue
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	comune	infiammazione, dolore
	non comune	tromboflebite
	non comune	dolore al sito di iniezione

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9 Sovradosaggio

Un relativo sovradosaggio può essere possibile nei pazienti con compromissione renale se la dose non viene aggiustata come descritto nel paragrafo 4.2. La limitata esperienza post-marketing indica che se in seguito a un sovradosaggio si verificano reazioni avverse, queste sono coerenti con il profilo delle reazioni avverse descritto nel paragrafo 4.8, sono generalmente di gravità moderata e si risolvono all'atto dell'interruzione del trattamento o della riduzione della dose. Si raccomanda di prendere in considerazione l'opportunità di effettuare trattamenti sintomatici.

Nei soggetti con funzionalità renale normale si verificherà una rapida eliminazione renale.

L'emodialisi rimuove meropenem e il suo metabolita.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antibatterici per uso sistemico, agenti carbapenemici

Codice ATC: J01DH02

Meccanismo d'azione

Meropenem esercita la sua attività battericida inibendo la sintesi della parete cellulare batterica nei batteri Gram-positivi e Gram-negativi attraverso il legame con le proteine leganti le penicilline (PBP).

Relazione farmacocinetica/farmacodinamica (PK/PD)

Come per altri agenti antibatterici betalattamici, è stato dimostrato che il tempo che le concentrazioni di meropenem impiegano per superare la MIC ($T > MIC$) si correla al meglio con l'efficacia. Nei modelli preclinici meropenem ha dimostrato un'attività quando le concentrazioni plasmatiche hanno superato la MIC degli organismi infettivi per il 40% circa dell'intervallo di dosaggio. Questo obiettivo non è stato dimostrato clinicamente.

Meccanismo di resistenza

La resistenza batterica a meropenem può derivare da:

(1) diminuita permeabilità della membrana esterna dei batteri Gram-negativi (a causa della diminuita produzione di porine) (2) ridotta affinità delle PBP target (3) aumento dell'espressione dei componenti delle pompe di efflusso e (4) produzione di betalattamasi che possono idrolizzare i carbapenemi.

Nell'Unione europea sono stati segnalati ceppi localizzati di infezioni dovute a batteri resistenti ai carbapenemi.

Non esiste alcuna resistenza crociata a livello del sito bersaglio tra meropenem e gli agenti delle classi chinoloni, aminoglicosidi, macrolidi e tetracicline. Tuttavia i batteri possono presentare resistenza a più di una classe di agenti antibatterici quando il meccanismo coinvolto include l'impermeabilità e/o una o più pompe di efflusso.

Breakpoint

Di seguito sono elencati i breakpoint clinici dello European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) per la misurazione della MIC.

Breakpoint EUCAST in termini di MIC per meropenem (Versione 3.1, valida da 11-02-2013)

Organismo	Sensibile (S) (mg/l)	Resistente (R) (mg/l)
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤2	>8
<i>Pseudomonas</i> spp	≤2	>8
<i>Acinetobacter</i> spp	≤2	>8
<i>Streptococcus</i> gruppi A, B, C, G	nota ⁶	nota ⁶
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹	≤2	>2
Streptococchi gruppo viridans ²	≤2	2
<i>Enterococcus</i> spp.	--	--
<i>Staphylococcus</i> spp.	Nota ³	Nota ³
<i>Haemophilus influenzae</i> ^{1,2} e <i>Moraxella catarrhalis</i> ²	2	>2
<i>Neisseria meningitidis</i> ^{2,4}	≤0,25	>0,25
Anaerobi Gram-positivi eccetto <i>Clostridium difficile</i>	≤2	>8
Anaerobi Gram-negativi	≤2	>8
Listeria monocitogeni	≤0,25	>0,25
Breakpoint non specie-correlati ⁵	≤2	>8

-
- 1 I breakpoints di meropenem per *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae* nella meningite sono 0,25mg/ml (Sensibili) e 1 mg/l (Resistenti).
 - 2 Le colonie con valori di MIC superiori al breakpoint sensibile sono molto rare o non ancora riportate. L'identificazione e i test di sensibilità antimicrobica su tali isolati devono essere ripetuti e se il risultato viene confermato l'isolato deve essere mandato ad un laboratorio di riferimento. Fino a quando il responso clinico non conferma la presenza di isolati con valori di MIC superiori all'attuale breakpoint di resistenza i microorganismi devono essere considerati resistenti.
 - 3 La sensibilità degli stafilococchi ai carbapemeni è desunta dalla sensibilità alla cefoxitina.
 - 4 I breakpoints riguardano solo la meningite.
 - 5 I breakpoints non correlati alla specie sono stati determinati usando dati PK/PD e sono indipendenti dalla distribuzione di MIC specie specifiche. Devono essere usati solo per organismi che non hanno specifici

breakpoints.

I breakpoints non correlati alla specie sono basati sui seguenti dosaggi: gli EUCAST breakpoints si applicano a meropenem 1000 mg x 3 volte al giorno somministrato per via endovenosa in circa 30 minuti alla dose più bassa.

La dose di 2 g x 3 volte al giorno deve essere considerata per le infezioni gravi e nei breakpoints I/R stabiliti.

- 6 La sensibilità degli streptococchi gruppi A, B, C e G alle beta-lattamasi viene dedotta dalla sensibilità alla penicillina.
- = Test di sensibilità non raccomandato, poichè la specie rappresenta un target di scarso valore per la terapia con il medicinale.

Gli isolati possono essere segnalati come R senza test preliminari.

La prevalenza di resistenza acquisita può variare geograficamente e nel tempo per le specie selezionate ed è meglio acquisire informazioni locali sulla resistenza, soprattutto quando si trattano infezioni gravi. Se necessario si deve ricorrere alla consulenza di esperti quando la prevalenza locale della resistenza è tale che l'utilità dell'agente è dubbia, almeno in alcuni tipi di infezioni.

La seguente tabella, che elenca gli agenti patogeni, è derivata dall'esperienza clinica e dalle linee guida terapeutiche.

Specie comunemente sensibili

Aerobi Gram-positivi

Enterococcus faecalis^s

Staphylococcus aureus (meticillino-sensibile)^f

specie *Staphylococcus* (meticillino-sensibile) incluso *Staphylococcus epidermidis*

Streptococcus agalactiae (gruppo B)

gruppo *Streptococcus milleri* (*S. anginosus*, *S. constellatus* ed *S. intermedius*)

Streptococcus pneumoniae

Streptococcus pyogenes (gruppo 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-positivi

Clostridium perfringens

Peptoniphilus asaccharolyticus

specie *Peptostreptococcus* (compresi *P. micros*, *P. anaerobius* e *P. magnus*)

Anaerobi Gram-negativi

Bacteroides caccae

gruppo *Bacteroides fragilis*

Prevotella bivia

Prevotella disiens

Specie per le quali la resistenza acquisita può essere un problema

Aerobi Gram-positivi

*Enterococcus faecium*st

Aerobi Gram-negativi

specie *Acinetobacter*

Burkholderia cepacia

Pseudomonas aeruginosa

Organismi intrinsecamente resistenti

Aerobi Gram-negativi

Stenotrophomonas maltophilia

specie *Legionella*

Altri microrganismi

Chlamydophila pneumoniae

Chlamydophila psittaci

Coxiella burnetii

Mycoplasma pneumoniae

^s Specie che mostrano una naturale sensibilità intermedia

^ε Tutti gli stafilococchi meticillino-resistenti sono resistenti a meropenem

[†] Tasso di resistenza $\geq 50\%$ in uno o più paesi dell'Unione europea.

Morva e mieloidosi: l'uso di meropenem negli umani si basa sui dati di sensibilità in vitro di *B. mallei* e *B. pseudomallei* e su dati limitati nell'uomo. Il medico deve far riferimento ai documenti di consenso nazionali e/o internazionali riguardanti il trattamento di morva e mieloidosi.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Nei soggetti sani l'emivita plasmatica media è di circa un'ora; il volume medio di distribuzione è di circa 0,25 l/kg (11-27 l) e la clearance media è di 287 ml/min a 250 mg, che a 2 g scende a 205 ml/min. Dosi di 500, 1000 e 2000 mg infuse nell'arco di 30 minuti danno valori medi di C_{max} rispettivamente di circa 23, 49 e 115 µg/ml, con i corrispondenti valori di AUC pari a 39,3, 62,3 e 153 µg.h/ml. In seguito a infusione nell'arco di 5 minuti i valori di C_{max} sono 52 e 112 µg/ml rispettivamente con dosi di 500 e 1000 mg. Quando si somministrano dosi multiple ogni 8 ore a soggetti con funzionalità renale normale, non si verifica accumulo di meropenem.

Uno studio di 12 pazienti post-chirurgici trattati con meropenem 1000 mg ogni 8 ore per le infezioni intraddominali ha mostrato una C_{max} e un'emivita comparabili a soggetti normali, ma un volume di distribuzione maggiore (27 l).

Distribuzione

Il legame medio con le proteine plasmatiche di meropenem è stato di circa il 2% ed è stato indipendente dalla concentrazione. In seguito a somministrazione rapida (5 minuti o meno) la farmacocinetica è biesponenziale, ma questo è molto meno evidente dopo un'infusione di 30 minuti. Meropenem ha dimostrato una buona penetrazione di diversi liquidi e tessuti corporei, inclusi polmoni, secrezioni bronchiali, bile, liquido cerebrospinale, tessuti ginecologici, cute, fascia, muscoli ed essudati peritoneali.

Metabolismo

Meropenem viene metabolizzato per idrolisi dell'anello betalattamico e genera un metabolita microbiologicamente inattivo. *In vitro* meropenem dimostra una ridotta sensibilità all'idrolisi della diidropeptidasi-I umana (DHP-I) rispetto a imipenem e non vi è necessità di somministrare in modo concomitante un inibitore della DHP-I.

Eliminazione

Meropenem viene escreto prevalentemente in forma immodificata dai reni; circa il 70% (50-75%) della dose viene escreto in forma immodificata nell'arco di 12 ore. Un ulteriore 28% viene rinvenuto come metabolita microbiologicamente inattivo. L'eliminazione fecale rappresenta solo il 2% circa della dose somministrata. La clearance renale misurata e l'effetto di probenecid mostrano che meropenem è soggetto sia a filtrazione sia secrezione tubulare.

Insufficienza renale

La compromissione renale determina per meropenem valori di AUC plasmatica maggiori ed emivita più lunga. Ci sono stati aumenti dell'AUC di 2,4 volte nei pazienti con insufficienza renale moderata (CLCr 33-74 ml/min), di 5 volte nella compromissione grave (CLCr 4-23 ml/min) e di 10 volte nei pazienti emodializzati (CLCr <2 ml/min) rispetto ai soggetti sani (CLCr >80 ml/min). Anche l'AUC dei metaboliti microbiologicamente inattivi ad anello aperto è risultata considerevolmente aumentata nei pazienti con compromissione renale. Si raccomanda un aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione renale da moderata a grave (vedere paragrafo 4.2).

Meropenem viene rimosso dal circolo mediante emodialisi con una clearance durante emodialisi maggiore di circa 4 volte rispetto ai pazienti anurici.

Insufficienza epatica

Uno studio condotto su pazienti con cirrosi alcolica non ha mostrato alcun effetto di malattia epatica sulla farmacocinetica di meropenem dopo dosi ripetute.

Pazienti adulti

Gli studi di farmacocinetica condotti sui pazienti non hanno mostrato significative differenze farmacocinetiche rispetto ai soggetti sani con funzionalità renale equivalente. Un modello di popolazione sviluppato a partire dai dati relativi a 79 pazienti con infezione intra-addominale o polmonite ha mostrato una dipendenza del volume centrale dal peso, dalla clearance della creatinina e dall'età.

Pazienti pediatrici

La farmacocinetica nei lattanti e nei bambini con infezioni alle dosi di 10, 20 e 40 mg/kg ha mostrato valori di C_{max} vicini a quelli registrati negli adulti, rispettivamente dopo la somministrazione di dosi di 500, 1000 e 2000 mg. Il confronto ha mostrato una farmacocinetica coerente tra le dosi e le emivite simile a quella osservata negli adulti in tutti i soggetti tranne che nei più giovani (<6 mesi $t_{1/2}$ 1,6 ore). I valori medi di clearance per meropenem erano di 5,8 ml/min/kg (6-12 anni), 6,2 ml/min/kg (2-5 anni), 5,3 ml/min/kg (6-23 mesi) e 4,3 ml/min/kg (2-5 mesi). Circa il 60% della dose viene escreto nelle urine nell'arco delle 12 ore come meropenem, mentre un ulteriore 12% viene escreto come metabolita. Le concentrazioni di meropenem nel liquido cerebrospinale dei bambini affetti da meningite sono pari a circa il 20% dei livelli plasmatici concomitanti, sebbene vi sia una significativa variabilità interindividuale.

La farmacocinetica di meropenem nei neonati che necessitavano di un trattamento antifettivo ha mostrato una clearance superiore nei neonati con età cronologica o gestazionale maggiore, con un'emivita totale media di 2,9 ore. La simulazione Monte Carlo, basata su un modello di popolazione farmacocinetica, ha mostrato che un regime posologico di 20 mg/kg a intervalli di 8 ore ha raggiunto il 60% T>MIC per *P. aeruginosa* nel 95% dei neonati pretermine e nel 91% dei neonati a termine.

Anziani

Gli studi di farmacocinetica condotti su soggetti sani anziani (65-80 anni) hanno mostrato una riduzione della clearance plasmatica, correlata alla riduzione della clearance della creatinina associata all'età, e una riduzione minore della clearance non renale. Nei pazienti anziani non è necessario alcun aggiustamento della dose, tranne in caso di compromissione renale da moderata a grave (vedere il paragrafo 4.2).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Gli studi condotti sull'animale indicano che meropenem è ben tollerato a livello renale. È stata osservata un'evidenza istologica di danno renale tubulare solo nel topo e nel cane a dosi uguali o superiori a 2000 mg/kg dopo una singola somministrazione e oltre e nelle scimmie a 500 mg/kg in uno studio a 7 giorni.

Meropenem è generalmente ben tollerato a livello del sistema nervoso centrale. Sono stati osservati degli effetti negli studi di tossicità acuta nei roditori a dosi superiori a 1000 mg/kg.

La DL_{50} di meropenem per via endovenosa nei roditori è superiore a 2000 mg/kg.

Negli studi di tossicità per somministrazione ripetuta fino a 6 mesi sono stati osservati solo effetti minori, inclusa una diminuzione dei parametri dei globuli rossi nei cani.

Non c'è stata alcuna prova di potenziale mutageno in una batteria di test convenzionali e di tossicità a livello riproduttivo e teratogenico negli studi condotti nel ratto fino a 750 mg/kg e nella scimmia fino a 360 mg/kg.

È stato rilevato un aumento degli aborti in uno studio preliminare nella scimmia alla dose di 500 mg/kg.

Non ci sono state prove di un aumento di sensibilità a meropenem negli animali giovani rispetto agli animali adulti. La formulazione endovenosa è stata ben tollerata negli studi animali.

Negli studi sugli animali l'unico metabolita di meropenem ha mostrato un profilo di tossicità simile.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio carbonato anidro.

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali, fatta eccezione per quelli menzionati al paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

Prima dell'apertura:

2 anni.

Dopo la ricostituzione

Le soluzioni ricostituite iniettabile o per infusione endovenosa devono essere usate immediatamente.

L'intervallo di tempo tra l'inizio della ricostituzione e la fine dell'iniezione o infusione endovenosa non deve superare un'ora.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Non congelare la soluzione ricostituita.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Meropenem Sandoz 500 mg polvere per soluzione iniettabile o per infusione
674 mg di polvere contenuta in un flaconcino di vetro tipo 1 da 20 ml con tappo (gomma bromobutilica grigia con sigillo flip-off pre-sterilizzato in alluminio e con disco in plastica).

Meropenem Sandoz 1000 mg polvere per soluzione iniettabile o per infusione
1348 mg di polvere contenuta in un flaconcino di vetro tipo 1 da 30 ml con tappo (gomma bromobutilica grigia con sigillo flip-off pre-sterilizzato in alluminio e con disco in plastica).

Il medicinale viene fornito in una confezione singola contenente 1x1 e 10x1 flaconcini.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Iniezione

Meropenem per uso in bolo endovenoso deve essere ricostituito con acqua sterile per preparazioni iniettabili (5 ml per 250 mg di meropenem). Questo determina una concentrazione approssimativa pari a 50 mg/ml. Le soluzioni ricostituite sono da incolore a gialle.

Infusione

Per l'infusione endovenosa i flaconcini di meropenem possono essere ricostituiti direttamente con una soluzione per infusione di sodio cloruro allo 0,9% o di glucosio al 5%, fino ad un volume finale di 50-200 ml.

Ogni flaconcino è solo per uso singolo.

Per la preparazione della soluzione e per la somministrazione devono essere adottate tecniche standard di asepsi.

La soluzione deve essere agitata prima dell'uso. Il prodotto deve essere ispezionato visivamente dopo la ricostituzione per il particolato, i danni del contenitore o qualsiasi segno visibile di deterioramento prima della somministrazione e per scartare qualsiasi soluzione in cui sono osservati tali difetti.

Il medicinale non utilizzato e/o i rifiuti derivati devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sandoz SpA, L.go U.Boccioni 1, 21040 Origgio (VA)

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

500 mg polvere per soluzione iniettabile o per infusione 1 flaconcino in vetro AIC n.040077012
500 mg polvere per soluzione iniettabile o per infusione 10 flaconcini in vetro AIC n.040077024
1000 mg polvere per soluzione iniettabile o per infusione 1 flaconcino in vetro AIC n.040077036
1000 mg polvere per soluzione iniettabile o per infusione 10 flaconcini in vetro AIC n.040077048

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

12/01/2011 – 23/05/13

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO