

## **RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Meropenem Hikma 500 mg polvere per soluzione iniettabile/infusione

Meropenem Hikma 1 g polvere per soluzione iniettabile/infusione

### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Meropenem Hikma 500 mg

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

Meropenem Hikma 1 g

Ogni flaconcino contiene meropenem triidrato equivalente a 1 g di meropenem anidro

Eccipiente(i) con effetto noto

Ogni flaconcino da 500 mg contiene 104 mg di sodio carbonato che corrisponde a circa 2,0 mEq di sodio (circa 45 mg).

Ogni flaconcino da 1 g contiene 208 mg di sodio carbonato che corrisponde a circa 4,0 mEq di sodio (circa 90 mg).

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

### **3. FORMA FARMACEUTICA**

Polvere per soluzione iniettabile/infusione

Polvere da bianco a giallo pallido

### **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

#### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Meropenem è indicato per il trattamento delle seguenti infezioni negli adulti e nei bambini sopra i 3 mesi di età (vedere paragrafo 4.4 e 5.1):

- Grave polmonite, compresa polmonite ospedaliera ed associata a ventilazione
- infezioni broncopolmonari nella fibrosi cistica
- infezioni complicate delle vie urinarie
- infezioni complicate intra-addominali
- infezioni intra e post-partum
- infezioni complicate della cute e dei tessuti molli
- meningite batterica acuta.

Meropenem Hikma può essere usato nella gestione dei pazienti neutropenici con febbre di sospetta origine batterica.

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

È necessario consultare le linee guida ufficiali sull'uso appropriato degli agenti antibatterici.

## 4.2 Posologia e modo di somministrazione

### Posologia

Le seguenti tabelle forniscono raccomandazioni generali per il dosaggio.

La dose di meropenem somministrata e la durata del trattamento devono tenere in considerazione il tipo di infezione da trattare, compresa la 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 può essere particolarmente appropriata nel trattamento di alcuni tipi di infezioni, come infezioni causate da specie batteriche poco sensibili (es: *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* oppure *Acinetobacter spp*) o infezioni molto gravi.

Sono necessarie considerazioni aggiuntive per il dosaggio quando si trattano pazienti con insufficienza renale (ulteriori informazioni più avanti).

### Adulti e adolescenti

Infezione	Dose da somministrare a intervalli di 8 ore
Polmonite grave, compresa polmonite ospedaliera e associata a ventilazione.	500 mg o 1 g
Infezioni broncopolmonari nella fibrosi cistica	2 g
Infezioni complicate delle vie urinarie	500 mg o 1 g
Infezioni complicate intra-addominali	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
<b>Gestione dei pazienti neutropenici con febbre</b>	1 g

Meropenem viene generalmente somministrato per infusione endovenosa della durata di circa 15 - 30 minuti (vedere paragrafi 6.2, 6.3 e 6.6).

In alternativa, dosi fino ad 1 g possono essere somministrate come iniezione in bolo endovenoso della durata di circa 5 minuti. Sono disponibili dati limitati sulla sicurezza per supportare la somministrazione di una dose da 2 g negli adulti come iniezione endovenosa di bolo.

### Compromissione renale

La dose negli adulti e negli adolescenti deve essere aggiustata quando la clearance della creatinina è inferiore a 51 ml/min, come riportato più avanti. Sono disponibili dati limitati per supportare l'applicazione di questi aggiustamenti posologici per una dose unitaria di 2 g.

Clearance della creatinina (ml/min)	Dose (basata su intervalli di dose "unitaria" di 500 mg, 1 g oppure 2 g, vedere la tabella precedente)	Frequenza
26-50	una dose	a intervalli di 12 ore
10-25	mezza dose	a intervalli di 12 ore

<10	mezza dose	a intervalli di 24 ore
-----	------------	------------------------

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

Non vi sono raccomandazioni sulla dose stabilita nei pazienti in dialisi peritoneale.

#### Compromissione epatica

Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione epatica (vedere paragrafo 4.4).

#### Dose nei pazienti anziani

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

#### Popolazione pediatrica

##### Bambini sotto i 3 mesi di età

La sicurezza e l'efficacia di meropenem nei bambini sotto i 3 mesi di età non sono state stabilite e il regime posologico ottimale non è stato identificato. Tuttavia, i dati limitati di farmacocinetica suggeriscono che 20 mg/kg ogni 8 ore possa essere un regime appropriato (vedere paragrafo 5.2).

Bambini da 3 mesi a 11 anni e con peso corporeo fino a 50 kg

Il regime posologico raccomandato è indicato nella seguente tabella.

Infezione	Dose da somministrare a intervalli di 8 ore
Polmonite grave, compresa polmonite ospedaliera e associata a ventilazione	10 oppure 20 mg/kg
Infezioni broncopolmonari nella fibrosi cistica	40 mg/kg
Infezioni complicate delle vie urinarie	10 oppure 20 mg/kg
Infezioni complicate intra-addominali	10 oppure 20 mg/kg
Infezioni complicate della cute e dei tessuti molli	10 oppure 20 mg/kg
Meningite batterica acuta	40 mg/kg
Gestione dei pazienti neutropenici con febbre	20 mg/kg

Bambini sopra i 50 kg di peso corporeo

Deve essere somministrata la dose degli adulti.

Non vi è esperienza nei bambini con compromissione renale.

#### Modo di somministrazione

Meropenem viene generalmente somministrato per infusione endovenosa della durata di circa 15 - 30 minuti (vedere paragrafi 6.2, 6.3 e 6.6). In alternativa, dosi fino a 20 mg di meropenem possono essere somministrate come iniezione di bolo endovenoso della durata di circa 5 minuti. Sono disponibili dati limitati sulla sicurezza per supportare la somministrazione di una dose da 40 mg/kg nei bambini come iniezione di bolo endovenoso.

### 4.3 Controindicazioni

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

Ipersensibilità a qualsiasi altro agente antibatterico carbapenemico.

Ipersensibilità grave (es. reazione anafilattica, reazione cutanea grave) a qualsiasi altro tipo di agente antibatterico betalattamico (es. penicilline o cefalosporine).

### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

La scelta di meropenem per trattare i singoli pazienti deve tenere in considerazione l'appropriatezza dell'impiego di un agente antibatterico carbapenemico basata su fattori quali la gravità dell'infezione, la prevalenza della resistenza ad altri agenti antibatterici appropriati e il rischio di selezione per i batteri carbapenemo-resistenti.

Resistenza delle *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* ed *Acinetobacter* spp.  
La resistenza ai penemi delle *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* ed *Acinetobacter* spp. cambia nei diversi paesi dell'Unione Europea. I medici prescrittori devono tenere in considerazione la prevalenza di resistenza locale in questi batteri ai penemi.

Reazioni di ipersensibilità

Come tutti gli antibiotici betalattamici sono state riportate reazioni di ipersensibilità gravi e occasionalmente letali (vedere paragrafo 4.3 e 4.8).

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

Se si verificasse una grave reazione allergica, il prodotto medicinale deve essere interrotto e adottate opportune misure.

Coliti associate ad antibiotici

Sono state riportate coliti da antibiotici e coliti pseudomembranose, come con quasi tutti gli agenti antibatterici, compreso meropenem, che possono variare come gravità da moderate a pericolose per la vita. Di conseguenza, è importante considerare questa diagnosi nei pazienti che presentano diarrea durante o in seguito alla somministrazione di meropenem (vedere paragrafo 4.8). Si consideri l'interruzione della terapia con meropenem e la somministrazione di un trattamento specifico per il *Clostridium difficile*. Non devono essere somministrati medicinali che inibiscono la peristalsi.

Crisi convulsive

Sono state riportate non frequentemente crisi convulsive durante il trattamento con carbapenemici, compreso il meropenem (vedere paragrafo 4.8).

Monitoraggio della funzionalità epatica

Durante il trattamento con meropenem, la funzionalità epatica deve essere attentamente monitorata per il rischio di tossicità epatica (disfunzioni epatiche con colestasi e citolisi) (vedere paragrafo 4.8).

Uso nei pazienti con epatopatie: i pazienti con epatopatie preesistenti richiedono un attento monitoraggio della funzionalità epatica durante il trattamento con meropenem. Non è necessario alcun aggiustamento della dose (vedere paragrafo 4.2).

Test diretto antiglobulinico di sieroconversione (test di Coombs)

Può manifestarsi positività al test di Coombs diretto o indiretto durante il trattamento con meropenem.

Uso concomitante con acido valproico/sodio valproato/valpromide

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

Popolazione pediatrica

Meropenem Hikma è autorizzato per bambini di età superiore a 3 mesi. Non c'è evidenza di un aumentato rischio di qualsiasi reazione avversa nei bambini in base agli scarsi dati disponibili. Tutte le segnalazioni ricevute erano allineate agli eventi osservati nella popolazione adulta.

Meropenem Hikma contiene sodio.

Meropenem Hikma 500 mg: questo medicinale contiene circa 2,0 mEq di sodio (circa 45 mg) per la dose da 500 mg; questo dato deve essere preso in considerazione dai pazienti che seguono una dieta sodio-controllata.

Meropenem Hikma 1 g: questo medicinale contiene circa 4,0 mEq di sodio (circa 90 mg) per la dose da 1 g; questo dato deve essere preso in considerazione dai pazienti che seguono una dieta sodio-controllata.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

Non sono stati effettuati studi specifici di interazione con prodotti medicinali, ad eccezione di probenecid.

Probenecid compete con il meropenem nella secrezione tubulare attiva, inibendo così l'escrezione renale di meropenem con conseguente aumento dell'emivita di eliminazione e della concentrazione plasmatica di meropenem. È richiesta cautela se probenecid è somministrato insieme a meropenem.

Non è stato studiato il potenziale effetto di meropenem sul legame proteico di altri medicinali o sul loro metabolismo. Tuttavia, il legame proteico è così basso che non sono attese interazioni con altri composti sulla base di questo meccanismo.

Quando è somministrato insieme ad agenti carbapenemici è stata riportata la diminuzione dei livelli di acido valproico nel sangue del 60-100% in circa due giorni. Per il rapido inizio ed estensione della diminuzione, la somministrazione concomitante di acido valproico/sodio valproato/valpromide con agenti carbapenemici non può essere considerata gestibile e pertanto deve essere evitata (vedere paragrafo 4.4).

Anticoagulanti orali

La somministrazione contemporanea di antibiotici con warfarin può aumentare il suo effetto anticoagulante. Vi sono molte segnalazioni dell'aumento dell'effetto anticoagulante di anticoagulanti somministrati per via orale, incluso warfarin, nei pazienti che ricevono contemporaneamente agenti antibatterici. Il rischio può variare con un'infezione sottostante, l'età e lo stato generale del paziente cosicché è difficile valutare il contributo dell'antibiotico all'aumento dell'INR (International Normalised Ratio, Rapporto internazionale normalizzato). Si raccomanda di controllare frequentemente l'INR durante e subito dopo la somministrazione concomitante di antibiotici e un agente anticoagulante orale.

#### **6.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

Gravidanza

I dati relativi all'uso di meropenem in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato.

Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti di tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

A scopo precauzionale, è preferibile evitare l'uso di meropenem durante la gravidanza.

#### Allattamento

Piccole quantità di meropenem si ritiene vengano escrete nel latte materno. Meropenem non deve essere usato da donne che allattano a meno che il potenziale beneficio per la mamma non giustifichi il potenziale rischio per il neonato.

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

Non sono stati eseguiti studi sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. In ogni caso, quando si guida o si usano macchinari, va preso in considerazione che sono state segnalate per il meropenem mal di testa, parestesie e convulsioni.

#### 8.8 Effetti indesiderati

##### Riassunto del profilo di sicurezza

In una review di 4.872 pazienti con 5.026 esposizioni al trattamento con meropenem, le reazioni indesiderate correlate a meropenem più frequentemente riportate erano diarrea (2,3 %), eruzione cutanea (1,4 %), nausea/vomito (1,4 %) ed infiammazione in sede di iniezione (1,1 %). I più comuni eventi indesiderati di laboratorio correlati a meropenem sono stati trombocitosi (1,6%) e aumento degli enzimi epatici (1,5-4,3%).

##### Tabella del rischio di reazioni avverse

Nella seguente tabella tutte le reazioni indesiderate sono elencate secondo la classificazione per sistemi e organi e sulla frequenza: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $<1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $<1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $<1/1.000$ ), molto raro ( $< 1/10.000$ ) e non note (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascun gruppo di frequenza, gli effetti indesiderati sono elencati in ordine decrescente di gravità.

**Tabella 1**

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Evento</b>
Infezioni e infestazioni	non comune	candidiasi vaginale e orale
Patologie del sistema emolinfopoietico	comune	trombocitemia
	non comune	eosinofilia, trombocitopenia, leucopenia, neutropenia, agranulocitosi, anemia emolitica

Disturbi del sistema immunitario	non comune	angioedema, anafilassi (vedere paragrafo 4.3 e 4.4)
Patologie del sistema nervoso	comune	cefalea
	non comune	parestesia
	raro	convulsioni (vedere paragrafo 4.4)
Patologie gastrointestinali	comune	diarrea, vomito, nausea, dolore addominale
	non comune	colite da antibiotici (vedere paragrafo 4.4)
Patologie epatobiliari	comune	aumento delle transaminasi, aumento delle fosfatasi alcaline ematiche, aumento della lattato deidrogenasi ematica
	non comune	aumento della bilirubina ematica
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	comune	eruzione cutanea, prurito
	non comune	Orticaria, necrolisi epidermica tossica, sindrome di Steven Johnson, eritema multiforme
	non nota	Reazione da farmaco con eosinofilia e Sintomi Sistemici (Sindrome di DRESS)
Patologie renali e urinarie	non comune	aumento della creatinina ematica, aumento dell'urea ematica

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

comune

infiammazione, dolore

non comune

Tromboflebite, dolore al sito di iniezione

Popolazione pediatrica

Meropenem Hikma è autorizzato per i bambini di oltre 3 mesi di età. Non c'è evidenza di un aumentato rischio di alcuna reazione avversa da farmaco in base ai limitati dati disponibili.

Tutte le segnalazioni ricevute erano allineate con gli eventi osservati nella popolazione adulta.

Segnalazione di sospette reazioni avverse

Segnalare le sospette reazioni avverse dopo l'autorizzazione del medicinale è importante.

Permette il costante monitoraggio del rapporto rischio / beneficio del medicinale. Gli operatori sanitari sono invitati a segnalare eventuali sospette reazioni avverse attraverso il sistema di segnalazione nazionale all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>

#### **4.9 Sovradosaggio**

Un relativo sovradosaggio può essere possibile nei pazienti con compromissione renale se la dose non è stata aggiustata come descritto nel paragrafo 4.2. L'esperienza limitata al post-marketing indica che, nel caso si verificano reazioni indesiderate dopo sovradosaggio, queste rientrano nel profilo delle reazioni avverse descritte nel paragrafo 4.8 e siano generalmente di entità lieve e si risolvano sospendendo o riducendo la dose. Si deve considerare il trattamento sintomatico.

Nei soggetti con normale funzionalità renale, si avrà una rapida eliminazione renale.

L'emodialisi è in grado di rimuovere meropenem e il suo metabolita.

### **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

#### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: antibatterici per uso sistemico, carbapenemici, codice ATC: J01DH02

Meccanismo di azione

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

Relazione farmacocinetica/farmacodinamica (PK/PD)

Come con altri agenti antibatterici betalattamici, il periodo in cui la concentrazione di meropenem si mantiene superiore alla MIC ( $T > MIC$ ) si è mostrato essere meglio correlata con l'efficacia. Nei modelli preclinici, meropenem ha mostrato attività quando le concentrazioni plasmatiche superavano la MIC dell'organismo infettante per circa il 40% dell'intervallo tra le dosi. Questo dato non è stato stabilito clinicamente.



## Meccanismo di resistenza

La resistenza batterica al meropenem può risultare da: (1) diminuita permeabilità della membrana esterna dei batteri Gram-negativi (dovuta a una diminuzione della produzione di porine), (2) ridotta affinità per le PBP bersaglio, (3) aumento dell'espressione dei componenti delle pompe di efflusso e (4) produzione di betalattamasi che possono idrolizzare i carbapenemi.

Sono stati riportati nell'Unione Europea ceppi localizzati di infezioni dovute a batteri resistenti ai carbapenemi.

Non esiste resistenza crociata a livello del sito bersaglio tra meropenem e agenti quali i chinoloni, gli aminoglicosidi, i macrolidi e le classi di tetracicline. Tuttavia, i batteri possono mostrare resistenza ad una o più classi di agenti antibatterici quando il meccanismo coinvolto include l'impermeabilità e/o una/alcune pompa(e) di efflusso.

## Breakpoint

I breakpoint clinici dello European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) per la misurazione della MIC sono presentati di seguito.

### Breakpoint EUCAST in termini clinici di MIC per meropenem (2013-02-11, v 3.1)

Organismo	Sensibile (S) (mg/l)	Resistenza (R) (mg/l)
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 2	> 8
<i>Pseudomonas</i> spp.	≤ 2	> 8
<i>Acinetobacter</i> spp.	≤ 2	> 8
<i>Streptococcus</i> groups A, B, C, G	nota 6	nota 6
<i>Streptococcus pneumoniae</i> <sup>1</sup>	≤ 2	> 2
<i>Streptococchi</i> del gruppo <i>viridans</i>	≤ 2	≥ 2
<i>Enterococcus</i> spp.	--	--
<i>Staphylococcus</i> spp.	nota 3	nota 3
<i>Haemophilus influenzae</i> <sup>1,2</sup> e <i>Moraxella catarrhalis</i> <sup>2</sup>	≤ 2	> 2
<i>Neisseria meningitidis</i> <sup>2,4</sup>	≤ 0,25	> 0,25
Anaerobi Gram-positivi eccetto <i>Clostridium difficile</i>	≤ 2	> 8
Anaerobi Gram-negativi	≤ 2	> 8
<i>Listeria monocytogenes</i>	≤ 0.25	> 0.25
Breakpoint non correlati alla specie <sup>5</sup>	≤ 2	> 8

<sup>1</sup> I breakpoint di meropenem per *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae* nella meningite sono 0,25/1 mg/l (Sensibile) e 1mg/l (Resistente).

<sup>2</sup> Isolati con valori di MIC superiori al breakpoint sensibile sono rari e non ancora riportati. L'identificazione e i test di sensibilità antimicrobica su tali isolati devono essere ripetuti e, se il risultato venisse confermato, l'isolato deve essere mandato a un laboratorio di riferimento. Fino a quando il responso clinico non conferma la presenza di isolati con valori di MIC superiore all'attuale breakpoint di resistenza i microrganismi devono essere considerati resistenti.

<sup>3</sup> La sensibilità degli stafilococchi ai carbapenemi è desunta dalla sensibilità alla cefoxitina.

<sup>4</sup> I breakpoint riguardano solo la meningite.

<sup>5</sup> I breakpoint non correlati alla specie sono stati determinati usando dati PK/PD e sono indipendenti dalla distribuzione delle MIC specie specifiche. Devono essere usati solo per

---

organismi che non hanno breakpoint specifici.

Breakpoint non correlati alla specie sono basati sui seguenti dosaggi: breakpoint EUCAST si applicano al meropenem 1000mg x 3 volte a giorno somministrati per via endovenosa nell'arco di 30 minuti come la dose più bassa.

Per gravi infezioni e nello stabilire i breaspoint I/R sono stati presi in considerazione 2g x 3 volte al giorno.

6 La sensibilità degli streptococchi del gruppo A, B, C e G ai beta-lattamici è ricavata dalla sensibilità alla penicillina.

-- = Test di sensibilità non raccomandato, poiché la specie rappresenta un target di scarso valore per la terapia con il prodotto medicinale.

Gli isolati possono essere riportati come R senza precedente test.

La prevalenza di forme di resistenza acquisita può variare geograficamente e con il tempo per specie selezionate ed è auspicabile disporre di informazioni locali sulla resistenza, particolarmente quando si trattano infezioni gravi. Se necessario, quando la diffusione della resistenza a livello locale è tale da mettere in dubbio l'utilità del farmaco in alcuni tipi di infezione, si dovrà consultare un esperto.

La tabella seguente di patogeni elencati è tratta dall'esperienza clinica e dalle linee guida terapeutiche.

Agenzia Italiana del Farmaco

Aerobi Gram-positivi

*Enterococcus faecalis*§

*Staphylococcus aureus* (sensibile alla meticillina) £

*Staphylococcus species* (sensibile alla meticillina) compreso *Staphylococcus epidermidis*

*Streptococcus agalactiae* (gruppo B)

*Streptococcus milleri group* (*S. anginosus*, *S. constellatus* e *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*

*Peptostreptococcus species* (compresi *P. micros*, *P. anaerobius*, *P. magnus*)

Anaerobi Gram-negativi

*Bacteroides caccae*

*Bacteroides fragilis group*

*Prevotella bivia*

*Prevotella disiens*

Specie per le quali la resistenza acquisita può costituire un problema

Aerobi Gram-positivi

*Enterococcus faecium*§†

Aerobi Gram-negativi

*Acinetobacter species*

*Burkholderia cepacia*

*Pseudomonas aeruginosa*

Organismi intrinsecamente resistenti

Aerobi Gram-negativi

*Stenotrophomonas maltophilia*

*Legionella species*

Altri microrganismi

*Chlamydophila pneumoniae*

§Specie che mostrano una sensibilità naturale intermedia

£Tutti gli stafilococchi meticillino-resistenti sono resistenti al meropenem

†Tasso di resistenza  $\geq 50\%$  in uno o più paesi europei.

Morva e mieloidosi: l'uso di meropenem negli umani è basato sui dati di sensibilità *in vitro* di *B. mellej* e *b. pseudomallej* e su limitati dati umani. I medici prescrittori devono riferirsi ai documenti di consenso nazionali ed internazionali relativi al trattamento di morva e mieloidosi.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

Nei soggetti sani l'emivita plasmatica media è di circa 1 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 scende a 205 ml/min a 2 g. Dosi di 500, 1000 e 2000 mg infuse in 30 minuti determinano valori medi di C<sub>max</sub> pari rispettivamente a circa 23, 49 e 115 µg/ml, i corrispondenti valori di AUC sono 39,3, 62,3 e 153 µg.h/ml. In seguito a infusione di 5 minuti, i valori di C<sub>max</sub> sono pari a 52 e 112 µg/ml dopo dosi rispettivamente di 500 e 1000 mg. Nei soggetti con normale funzionalità renale dosi multiple somministrate a intervalli di 8 ore non hanno determinato accumulo di meropenem.

Uno studio condotto su 12 pazienti trattati post-chirurgicamente con 1000 mg di meropenem a intervalli di 8 ore per infezioni intra-addominali ha mostrato valori di C<sub>max</sub> e dell'emivita comparabili a quelli dei soggetti normali, ma un volume di distribuzione maggiore di 27 l.

### Distribuzione

Il legame medio con le proteine plasmatiche di meropenem è di circa il 2% ed è indipendente dalla concentrazione. In seguito a somministrazione rapida (5 minuti o meno) la farmacocinetica è biesponenziale, ma ciò è molto meno evidente dopo 30 minuti di infusione. Si è osservato che meropenem ha una buona penetrazione nella maggior parte dei fluidi e dei 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 che genera un metabolita microbiologicamente inattivo. In vitro meropenem mostra una sensibilità ridotta all'idrolisi della diidropeptidasi-I umana (DHP-I) rispetto a imipenem e non vi è necessità di somministrazione concomitante di un inibitore della DHP-I.

### Eliminazione

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

### Insufficienza renale

La compromissione renale determina valori di AUC plasmatica maggiori ed emivita prolungata per meropenem. Sono stati evidenziati aumenti dell'AUC di 2,4 volte nei pazienti con compromissione renale moderata (CrCL 33-74 ml/min), 5 volte nella compromissione grave (CrCL 4-23 ml/min) e 10 volte nei pazienti emodializzati (CrCL < 2 ml/min) rispetto ai soggetti sani (CrCL > 80 ml/min). L'AUC dei metaboliti microbiologicamente inattivi ad anello aperto risulta 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 l'emodialisi maggiore di circa 4 volte rispetto ai pazienti anurici.

#### Insufficienza epatica

Uno studio condotto su pazienti con cirrosi alcolica non ha mostrato effetti correlati all'epatopatia sulla farmacocinetica di meropenem in seguito a dosi ripetute.

#### Pazienti adulti

Gli studi farmacocinetici eseguiti nei pazienti non hanno mostrato differenze farmacocinetiche significative rispetto ai soggetti sani con funzionalità renale equivalente. Un modello di popolazione, sviluppato dai dati relativi a 79 pazienti con infezione intra-addominale o polmonite, ha mostrato una dipendenza del volume centrale sul peso, sulla clearance della creatinina e sull'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<sub>max</sub> vicini a quelli registrati negli adulti in seguito a dosi rispettivamente di 500, 1000 e 2000 mg. Il confronto ha mostrato una farmacocinetica consistente fra le dosi e le emivite simile a quella osservata negli adulti in tutti i soggetti ad eccezione dei più giovani (< 6 mesi t<sub>1/2</sub> 1,6 ore). I valori medi di clearance per meropenem erano 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 di 12 ore come meropenem, mentre un ulteriore 12% 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 necessitano di 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 ad intervalli di 8 ore ha raggiunto il 60%T > MIC per *P. aeruginosa* nel 95% dei neonati pre-termine e il 91% dei neonati a termine.

#### Anziani

Gli studi di farmacocinetica in soggetti sani anziani (65-80 anni) hanno mostrato una riduzione della clearance plasmatica, correlate alla riduzione della clearance della creatinina associate all'età e con una riduzione minore per la clearance non renale. Non è richiesto aggiustamento della dose nei pazienti anziani, ad eccezione dei casi di compromissione renale da moderata a grave (vedere paragrafo 4.2).

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

Gli studi condotti sull'animale indicano che meropenem è ben tollerato a livello renale. Evidenza istologica di danno renale tubulare si è osservata solo nel topo e nel cane a dosi uguali o superiori a 2000 mg/kg e superiori in seguito a una singola somministrazione ed oltre 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 avuta nei roditori alle dosi superiori a 1000 mg/kg.

La LD<sub>50</sub> 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 evidenza di potenziale mutageno in una batteria di test convenzionali e di tossicità a livello riproduttivo e teratogeno negli studi condotti nel ratto fino a 750 mg/kg e nella scimmia fino a 360 mg/kg.

Non c'è stata evidenza di aumento di sensibilità al meropenem negli animali giovani rispetto agli animali adulti. La formulazione endovenosa è stata ben tollerata negli studi animali.

L'unico metabolita di meropenem ha mostrato negli studi sugli animali un profilo simile di tossicità.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Meropenem Hikma 500 mg: sodio carbonato anidro

Meropenem Hikma 1 g: sodio carbonato anidro

### **6.2 Incompatibilità**

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

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni

*Dopo ricostituzione*

#### **Somministrazione per iniezione di bolo endovenoso**

Una soluzione per iniezione in bolo viene preparata dissolvendo il prodotto medicinale Meropenem Hikma in acqua per preparazioni iniettabili fino ad una concentrazione finale di 50mg/ml.

La stabilità chimica e fisica durante l'uso per una soluzione preparata per iniezione in bolo è stata dimostrata per 3 ore fino a 25°C o 12 ore in condizioni refrigerate (2-8°C).

Da un punto di vista microbiologico il prodotto deve essere usato immediatamente a meno che il metodo di apertura/ricostituzione/diluizione non precluda il rischio di contaminazione microbiologica.

Se non usato immediatamente, i tempi di conservazione durante l'uso e le condizioni sono sotto la responsabilità dell'utilizzatore.

#### **Somministrazione per infusione endovenosa**

Una soluzione per infusione viene preparata dissolvendo il prodotto medicinale Meropenem Hikma sia in una soluzione per infusione di sodio cloruro 0.9% o in una soluzione per infusione al 5% di glucosio (destrosio) fino ad una concentrazione finale da 1 a 20mg/ml.

La stabilità chimica e fisica durante l'uso per soluzioni per infusione preparate usando una soluzione allo 0.9% di sodio cloruro è stata dimostrata per 3 ore fino a 25°C o 24 ore in condizioni refrigerate (2-8°C).

Da un punto di vista microbiologico il prodotto deve essere usato immediatamente a meno che il metodo di apertura/ricostituzione/diluizione non precluda il rischio di contaminazione microbiologica. Se non usato immediatamente i tempi di conservazione durante l'uso e le condizioni sono sotto la responsabilità dell'utilizzatore.

La soluzione ricostituita di Meropenem Hikma in una soluzione di glucosio (destrosio) al 5% deve essere usata immediatamente, ad esempio entro un'ora dalla ricostituzione.

Non congelare la soluzione ricostituita.

#### **4.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Non conservare al di sopra di 25°C.

Non congelare la soluzione ricostituita

#### **5.5 Natura e contenuto del contenitore**

Meropenem Hikma 500 mg

674 mg di polvere in un flaconcino di vetro di tipo III da 20 ml con tappo di gomma bromobutilica e capsula di alluminio a strappo.

Meropenem Hikma 1 g

1348 mg di polvere in un flaconcino di vetro di tipo III da 20 ml con tappo di gomma bromobutilica e capsula di alluminio a strappo.

Questo medicinale è disponibile in confezioni da 1 o 10 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.

Infusione

Per 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%.

Ogni flaconcino è monouso.

Per la preparazione e la somministrazione devono essere impiegate tecniche standard di asepsi.

La soluzione deve essere agitata prima dell'uso.

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

### **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Hikma Farmacêutica (Portugal) S.A.

Estrada do Rio da M6, n°8, 8A e 8B, Fervença

2705-906 Terrugem SNT

Portogallo

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

040695013 "500 mg polvere per soluzione iniettabile/infusione" 1 flaconcino in vetro

040695037 "500 mg polvere per soluzione iniettabile/infusione" 10 flaconcini in vetro

040695049 "1 g polvere per soluzione iniettabile/ infusione" 1 flaconcino in vetro

040695025 “1 g polvere per soluzione iniettabile/infusione” 10 flaconcini in vetro

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

## **RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Meropenem Hikma 2 g polvere per soluzione iniettabile/infusione

### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Meropenem Hikma 2 g

Ogni flaconcino contiene meropenem triidrato equivalente a 2 g di meropenem anidro

Eccipiente(i) con effetto noto



Ogni flaconcino da 2 g contiene 416 mg di sodio carbonato che corrisponde a circa 8,0 mEq di sodio (circa 180 mg).

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

### **3. FORMA FARMACEUTICA**

Polvere per soluzione iniettabile/infusione

Polvere da bianco a giallo pallido

### **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

#### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Meropenem è indicato per il trattamento delle seguenti infezioni negli adulti e nei bambini sopra i 3 mesi di età (vedere paragrafo 4.4 e 5.1):

- Grave polmonite, compresa polmonite ospedaliera ed associata a ventilazione
- Infezioni broncopolmonari nella fibrosi cistica
- Infezioni complicate delle vie urinarie
- Infezioni complicate intra-addominali
- Infezioni intra e post-partum
- Infezioni complicate della cute e dei tessuti molli
- Meningite batterica acuta.

Meropenem Hikma può essere usato nella gestione dei pazienti neutropenici con febbre di sospetta origine batterica.

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

È necessario consultare le linee guida ufficiali sull'uso appropriato degli agenti antibatterici.

#### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

Posologia

Le seguenti tabelle forniscono raccomandazioni generali per il dosaggio.

La dose di meropenem somministrata e la durata del trattamento devono tenere in considerazione il tipo di infezione da trattare, compresa la gravità e la risposta clinica.

Per la somministrazione di dosi inferiori a 2 g si raccomanda l'uso della formulazione da 500 mg e 1000 mg.

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 può essere particolarmente appropriata nel trattamento di alcuni tipi di infezioni, come infezioni causate da specie batteriche poco sensibili (es: *Enterobacteriacee*, *Pseudomonas aeruginosa* oppure *Acinetobacter spp*) o infezioni molto gravi.

Sono necessarie considerazioni aggiuntive per il dosaggio quando si trattano pazienti con

insufficienza renale (ulteriori informazioni più avanti).

Bisogna considerare le informazioni sui metodi di somministrazione di meropenem in relazione alla dose, in particolare quando viene somministrata una dose da 2 g negli adulti/adolescenti o una dose da 40mg/kg nei bambini (vedere Metodo di Somministrazione).

Adulti e adolescenti

Infezione	Dose da somministrare a intervalli di 8 ore
Polmonite grave, compresa polmonite ospedaliera e associata a ventilazione.	500 mg o 1 g
Infezioni broncopolmonari nella fibrosi cistica	2 g
Infezioni complicate delle vie urinarie	500 mg o 1 g
Infezioni complicate intra-addominali	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
Gestione dei pazienti neutropenici con febbre	1 g

### Metodo di somministrazione

Meropenem viene generalmente somministrato per infusione endovenosa della durata di circa 15 - 30 minuti (vedere paragrafi 6.2, 6.3 e 6.6).

In alternativa, dosi fino ad 1 g possono essere somministrate come iniezione in bolo endovenoso della durata di circa 5 minuti. Sono disponibili dati limitati sulla sicurezza per supportare la somministrazione di una dose da 2 g negli adulti come iniezione endovenosa di bolo.

Compromissione renale

La dose negli adulti e negli adolescenti deve essere aggiustata quando la clearance della creatinina è inferiore a 51 ml/min, come riportato di seguito. Sono disponibili dati limitati per supportare l'applicazione di questi aggiustamenti posologici per una dose unitaria di 2 g.

Clearance della creatinina (ml/min)	Dose (basata su intervalli di dose "unitaria" di 500 mg, 1 g oppure 2 g, vedere la tabella precedente)	Frequenza
26-50	una dose	a intervalli di 12 ore
10-25	mezza dose	a intervalli di 12 ore
<10	mezza dose	a intervalli di 24 ore

Meropenem Hikma viene eliminato mediante emodialisi ed emofiltrazione. La dose richiesta deve essere somministrata dopo il completamento del ciclo di emodialisi.

Non vi sono raccomandazioni sulla dose stabilita nei pazienti in dialisi peritoneale.

Compromissione epatica

Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione epatica (vedere paragrafo 4.4).

Dose nei pazienti anziani

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

Popolazione pediatrica

Bambini sotto i 3 mesi di età

La sicurezza e l'efficacia di Meropenem Hikma nei bambini sotto i 3 mesi di età non sono state stabilite e il regime posologico ottimale non è stato identificato. Tuttavia, i dati limitati di farmacocinetica suggeriscono che 20 mg/kg ogni 8 ore possa essere un regime appropriato (vedere paragrafo 5.2).

Bambini da 3 mesi a 11 anni e con peso corporeo fino a 50 kg

Il regime posologico raccomandato è indicato nella seguente tabella:

Infezione	Dose da somministrare a intervalli di 8 ore
Polmonite grave, compresa polmonite ospedaliera e associata a ventilazione	10 oppure 20 mg/kg
Infezioni broncopolmonari nella fibrosi cistica	40 mg/kg
Infezioni complicate delle vie urinarie	10 oppure 20 mg/kg
Infezioni complicate intra-addominali	10 oppure 20 mg/kg
Infezioni complicate della cute e dei tessuti molli	10 oppure 20 mg/kg
Meningite batterica acuta	40 mg/kg
Gestione dei pazienti neutropenici con febbre	20 mg/kg

*Bambini sopra i 50 kg di peso corporeo*

Deve essere somministrata la dose degli adulti.

Non vi è esperienza nei bambini con compromissione renale.

Modo di somministrazione

Meropenem Hikma viene generalmente somministrato per infusione endovenosa della durata di circa 15 - 30 minuti (vedere paragrafi 6.2, 6.3 e 6.6). In alternativa, dosi fino a 20 mg/kg di Meropenem Hikma possono essere somministrate come iniezione di bolo endovenoso della durata di circa 5 minuti. Sono disponibili dati limitati sulla sicurezza per supportare la somministrazione di una dose da 40 mg/kg nei bambini come iniezione di bolo endovenoso. Per istruzioni sulla ricostituzione del prodotto medicinale prima della somministrazione, vedere il paragrafo 6.6.

#### 4.3 Controindicazioni

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

Ipersensibilità a qualsiasi altro agente antibatterico carbapenemico.

Ipersensibilità grave (es. reazione anafilattica, reazione cutanea grave) a qualsiasi altro tipo di agente antibatterico betalattamico (es. penicilline o cefalosporine).

#### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

La scelta di meropenem per trattare i singoli pazienti deve tenere in considerazione

l'appropriatezza dell'impiego di un agente antibatterico carbapenemico basata su fattori quali la

gravità dell'infezione, la prevalenza della resistenza ad altri agenti antibatterici appropriati e il rischio di selezione per i batteri carbapenemo-resistenti.

Resistenza delle *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* ed *Acinetobacter* spp.  
La resistenza ai penemi delle *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* ed *Acinetobacter* spp. cambia nei diversi paesi dell'Unione Europea. I medici prescrittori devono tenere in considerazione la prevalenza di resistenza locale in questi batteri ai penemi.

#### Reazioni di ipersensibilità

Come tutti gli antibiotici betalattamici sono state riportate reazioni di ipersensibilità gravi e occasionalmente letali (vedere paragrafo 4.3 e 4.8).

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

Se si verificasse una grave reazione allergica, il prodotto medicinale deve essere interrotto e adottate opportune misure.

Gravi reazioni avverse cutanee (SCAR), come la sindrome di Stevens-Johnson (SJS), la necrolisi epidermica tossica (TEN), reazione al farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS), eritema multiforme (EM) e pustolosi esantemica acuta generalizzata (AGEP) sono state riportate in pazienti che hanno ricevuto meropenem (vedere paragrafo 4.8). Se compaiono i segni e i sintomi indicativi di queste reazioni, il meropenem deve essere interrotto immediatamente e bisogna considerare un trattamento alternativo.

#### Coliti associate ad antibiotici

Sono state riportate coliti da antibiotici e coliti pseudomembranose, come con quasi tutti gli agenti antibatterici, compreso meropenem, che possono variare come gravità da moderate a pericolose per la vita. Di conseguenza, è importante considerare questa diagnosi nei pazienti che presentano diarrea durante o in seguito alla somministrazione di meropenem (vedere paragrafo 4.8). Si consideri l'interruzione della terapia con meropenem e la somministrazione di un trattamento specifico per *Clostridioides difficile*. Non devono essere somministrati medicinali che inibiscono la peristalsi.

#### Crisi convulsive

Sono state riportate non frequentemente crisi convulsive durante il trattamento con carbapenemici, compreso il meropenem (vedere paragrafo 4.8).

#### Monitoraggio della funzionalità epatica

Durante il trattamento con meropenem, la funzionalità epatica deve essere attentamente monitorata per il rischio di tossicità epatica (disfunzioni epatiche con colestasi e citolisi) (vedere paragrafo 4.8).

Uso nei pazienti con epatopatie: i pazienti con epatopatie preesistenti richiedono un attento monitoraggio della funzionalità epatica durante il trattamento con meropenem. Non è necessario alcun aggiustamento della dose (vedere paragrafo 4.2).

#### Test diretto antiglobulinico di sieroconversione (test di Coombs)

Può manifestarsi positività al test di Coombs diretto o indiretto durante il trattamento con meropenem.

Uso concomitante con acido valproico/sodio valproato/valpromide

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

Meropenem Hikma contiene sodio.

Meropenem Hikma 2 g: questo medicinale contiene 180,4 mg di sodio nel facconcino da 2 g, equivalente al 9,00 % dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

Non sono stati effettuati studi specifici di interazione con prodotti medicinali, ad eccezione di probenecid.

Probenecid compete con il meropenem nella secrezione tubulare attiva, inibendo così l'escrezione renale di meropenem con conseguente aumento dell'emivita di eliminazione e della concentrazione plasmatica di meropenem. È richiesta cautela se probenecid è somministrato insieme a meropenem.

Non è stato studiato il potenziale effetto di meropenem sul legame proteico di altri medicinali o sul loro metabolismo. Tuttavia, il legame proteico è così basso che non sono attese interazioni con altri composti sulla base di questo meccanismo.

Quando è somministrato insieme ad agenti carbapenemici è stata riportata la diminuzione dei livelli di acido valproico nel sangue del 60-100% in circa due giorni. Per il rapido inizio ed estensione della diminuzione, la somministrazione concomitante di acido valproico/sodio valproato/valpromide con agenti carbapenemici non può essere considerata gestibile e pertanto deve essere evitata (vedere paragrafo 4.4).

##### **Anticoagulanti orali**

La somministrazione contemporanea di antibiotici con warfarin può aumentare il suo effetto anticoagulante. Vi sono molte segnalazioni dell'aumento dell'effetto anticoagulante di anticoagulanti somministrati per via orale, incluso warfarin, nei pazienti che ricevono contemporaneamente agenti antibatterici. Il rischio può variare con un'infezione sottostante, l'età e lo stato generale del paziente cosicché è difficile valutare il contributo dell'antibiotico all'aumento dell'INR (International Normalised Ratio, Rapporto internazionale normalizzato). Si raccomanda di controllare frequentemente l'INR durante e subito dopo la somministrazione concomitante di antibiotici e un agente anticoagulante orale.

##### **Popolazione pediatrica**

Studi d'interazione sono stati condotti solo negli adulti.

#### **7.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### **Gravidanza**

I dati relativi all'uso di meropenem in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato.

Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti di tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

A scopo precauzionale, è preferibile evitare l'uso di meropenem durante la gravidanza.

##### **Allattamento**

È stato riportato che piccole quantità di meropenem sono escrete nel latte materno. Meropenem non deve essere usato da donne che allattano a meno che il potenziale beneficio per la mamma non giustifichi il potenziale rischio per il neonato.

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

Non sono stati eseguiti studi sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. In ogni caso, quando si guida o si usano macchinari, va preso in considerazione che sono state segnalate per il meropenem mal di testa, parestesie e convulsioni.

#### 9.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

In una review di 4.872 pazienti con 5.026 esposizioni al trattamento con meropenem, le reazioni indesiderate correlate a meropenem più frequentemente riportate erano diarrea (2,3 %), eruzione cutanea (1,4 %), nausea/vomito (1,4 %) ed infiammazione in sede di iniezione (1,1 %). I più comuni eventi indesiderati di laboratorio correlati a meropenem sono stati trombocitosi (1,6%) e aumento degli enzimi epatici (1,5-4,3%).

Tabella del rischio di reazioni avverse

Nella seguente tabella tutte le reazioni indesiderate sono elencate secondo la classificazione per sistemi e organi e sulla frequenza: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $<1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $<1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $<1/1.000$ ), molto raro ( $< 1/10.000$ ) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascun gruppo di frequenza, gli effetti indesiderati sono elencati in ordine decrescente di gravità.

**Tabella 1**

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Evento
Infezioni e infestazioni	Non comune	candidiasi vaginale e orale
Patologie del sistema emolinfopoietico	Comune	trombocitemia
	Non comune	eosinofilia, trombocitopenia, leucopenia, neutropenia, agranulocitosi, anemia emolitica
Disturbi del sistema immunitario	Non comune	angioedema, anafilassi (vedere paragrafo 4.3 e 4.4)

Patologie psichiatriche	Raro	delirio
Patologie del sistema nervoso	Comune	cefalea
	Non comune	parestesia
	Raro	convulsioni (vedere paragrafo 4.4)
Patologie gastrointestinali	Comune	diarrea, vomito, nausea, dolore addominale
	Non comune	colite da antibiotici (vedere paragrafo 4.4)
Patologie epatobiliari	Comune	aumento delle transaminasi, aumento delle fosfatasi alcaline ematiche, aumento della lattato deidrogenasi ematica
	Non comune	aumento della bilirubina ematica
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune	eruzione cutanea, prurito
	Non comune	orticaria, necrolisi epidermica tossica, sindrome di Steven Johnson, eritema multiforme (vedere paragrafo 4.4)
	Non nota	reazione al farmaco con eosinofilia e Sintomi Sistemici (Sindrome di DRESS), pustolosi esantemica acuta generalizzata (vedere paragrafo 4.4)

Patologie renali e urinarie	Non comune	aumento della creatinina ematica, aumento dell'urea ematica
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune	infiammazione, dolore
	Non comune	tromboflebite, dolore al sito di iniezione

#### Popolazione pediatrica

Meropenem Hikma è autorizzato per i bambini di oltre 3 mesi di età. Non c'è evidenza di un aumentato rischio di alcuna reazione avversa da farmaco nei bambini in base ai limitati dati disponibili. Tutte le segnalazioni ricevute erano allineate con gli eventi osservati nella popolazione adulta.

#### Segnalazione di sospette reazioni avverse

Segnalare le sospette reazioni avverse dopo l'autorizzazione del medicinale è importante. Permette il costante monitoraggio del rapporto rischio / beneficio del medicinale. Gli operatori sanitari sono invitati a segnalare eventuali sospette reazioni avverse attraverso il sistema di segnalazione nazionale all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

#### **4.9 Sovradosaggio**

Un relativo sovradosaggio può essere possibile nei pazienti con compromissione renale se la dose non è stata aggiustata come descritto nel paragrafo 4.2. L'esperienza limitata al post-marketing indica che, nel caso si verificano reazioni indesiderate dopo sovradosaggio, queste rientrano nel profilo delle reazioni avverse descritte nel paragrafo 4.8 e siano generalmente di entità lieve e si risolvano sospendendo o riducendo la dose. Si deve considerare il trattamento sintomatico.

Nei soggetti con normale funzionalità renale, si avrà una rapida eliminazione renale.

L'emodialisi è in grado di rimuovere meropenem e il suo metabolita.

### **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

#### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: antibatterici per uso sistemico, carbapenemici, codice ATC: J01DH02

Meccanismo di azione



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

Relazione farmacocinetica/farmacodinamica (PK/PD)

Come con altri agenti antibatterici betalattamici, il periodo in cui la concentrazione di meropenem si mantiene superiore alla MIC ( $T > MIC$ ) si è mostrato essere meglio correlata con l'efficacia. Nei modelli preclinici, meropenem ha mostrato attività quando le concentrazioni plasmatiche superavano la MIC dell'organismo infettante per circa il 40% dell'intervallo tra le dosi. Questo dato non è stato stabilito clinicamente.

Meccanismo di resistenza

La resistenza batterica al meropenem può risultare da: (1) diminuita permeabilità della membrana esterna dei batteri Gram-negativi (dovuta a una diminuzione della produzione di porine), (2) ridotta affinità per le PBP bersaglio, (3) aumento dell'espressione dei componenti delle pompe di efflusso e (4) produzione di betalattamasi che possono idrolizzare i carbapenemi.

Sono stati riportati nell'Unione Europea ceppi localizzati di infezioni dovute a batteri resistenti ai carbapenemi.

Non esiste resistenza crociata a livello del sito bersaglio tra meropenem e agenti quali i chinoloni, gli aminoglicosidi, i macrolidi e le classi di tetracicline. Tuttavia, i batteri possono mostrare resistenza ad una o più classi di agenti antibatterici quando il meccanismo coinvolto include l'impermeabilità e/o una/alcune pompa(e) di efflusso.

Breakpoint

I breakpoint clinici dello European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) per la misurazione della MIC sono presentati di seguito.

Breakpoint EUCAST in termini clinici di MIC per meropenem (2013-02-11, v 3.1)

Organismo	Sensibile (S) (mg/l)	Resistenza (R) (mg/l)
<i>Enterobacteriales</i> (indicazioni diverse da meningite)	$\leq 2$	$> 8$
<i>Enterobacteriales</i> (meningite)	$\leq 2$	$> 2$
<i>Pseudomonas</i> spp. (indicazioni diverse da meningite)	$\leq 2$	$> 8$
<i>Pseudomonas</i> spp (meningite)	$\leq 2$	$> 2$
<i>Acinetobacter</i> spp. (indicazioni diverse da meningite)	$\leq 2$	$> 8$
<i>Acinetobacter</i> spp (meningite)	$\leq 2$	$> 2$
<i>Streptococcus</i> groups A, B, C, G	nota 1	nota 1
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (indicazioni diverse da meningite)	$\leq 2$	$> 2$
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (meningite)	$\leq 0.25$	$\leq 0.25$
<i>Viridans</i> group streptococci <sup>2</sup>	$\leq 2$	$> 2$
<i>Staphylococcus</i> spp.	nota 2	nota 2
<i>Haemophilus influenzae</i> (indicazioni diverse da meningite)	$\leq 2$	$> 2$
<i>Haemophilus influenzae</i> (meningite)	$\leq 0.25$	$> 0.25$
<i>Moraxella catarrhalis</i> <sup>3</sup>	$\leq 2$	$> 2$
<i>Neisseria meningitidis</i> <sup>3,4</sup>	$\leq 0.25$	$> 0.25$
Anaerobi Gram-positivi eccetto <i>Clostridioides difficile</i>	$\leq 2$	$> 8$
Anaerobi Gram-negativi	$\leq 2$	$> 8$
<i>Listeria monocytogenes</i>	$\leq 0.25$	$> 0.25$
<i>Kingella kingae</i>	$\leq 0.03$	$> 0.03$
<i>Aerococcus sanguinicola</i> and <i>urinae</i>	$\leq 0.25$	$> 0.25$
<i>Burkholderia pseudomallei</i>	$\leq 2$	$> 2$
<i>Achromobacter xylosoxidans</i>	$\leq 1$	$> 4$

<i>Bacillus</i> spp. eccetto <i>B. anthracis</i>	≤ 0.25	> 0.25
Breakpoint non correlati alla specie	≤ 2	> 8

<sup>1</sup> La sensibilità degli streptococchi del gruppo A, B, C e G ai carbapenemi è ricavata dalla sensibilità alla benzilpenicillina.

<sup>2</sup> La sensibilità degli stafilococchi ai carbapenemi è desunta dalla sensibilità alla cefoxitina.

<sup>3</sup> Gli isolati non sensibili sono rari o non ancora riportati. Devono essere confermati i test di identificazione e di sensibilità antimicrobica su qualsiasi isolato e l'isolato deve essere mandato a un laboratorio di riferimento.

<sup>4</sup> I breakpoint per gravi infezioni sistemiche da *N. Meningitidis* (meningite con o senza setticemia) sono stati determinati solo per meropenem. Il breakpoint della meningite può essere utilizzato per classificare il meropenem per altre gravi infezioni.

La prevalenza di forme di resistenza acquisita può variare geograficamente e con il tempo per specie selezionate ed è auspicabile disporre di informazioni locali sulla resistenza, particolarmente quando si trattano infezioni gravi. Se necessario, quando la diffusione della resistenza a livello locale è tale da mettere in dubbio l'utilità del farmaco in alcuni tipi di infezione, si dovrà consultare un esperto.

La tabella seguente di patogeni elencati è tratta dall'esperienza clinica e dalle linee guida terapeutiche.

Agenzia Italiana del Farmaco

## Specie comunemente sensibili

### Aerobi Gram-positivi

*Enterococcus faecalis*<sup>s</sup>

*Staphylococcus aureus* (sensibile alla meticillina)<sup>£</sup>

*Staphylococcus species* (sensibile alla meticillina) compreso *Staphylococcus epidermidis*

*Streptococcus agalactiae* (gruppo B)

*Streptococcus milleri group* (*S. anginosus*, *S. constellatus* e *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*

*Peptostreptococcus species* (compresi *P. micros*, *P. anaerobius*, *P. magnus*)

### Anaerobi Gram-negativi

*Bacteroides caccae*

*Bacteroides fragilis group*

*Prevotella bivia*

*Prevotella disiens*

## Specie per le quali la resistenza acquisita può costituire un problema

### Aerobi Gram-positivi

*Enterococcus faecium*<sup>s†</sup>

### Aerobi Gram-negativi

*Acinetobacter species*

*Burkholderia cepacia*

*Pseudomonas aeruginosa*

## Organismi intrinsecamente resistenti

### Aerobi Gram-negativi

*Stenotrophomonas maltophilia*

*Legionella species*

## Altri microrganismi

*Chlamydophila pneumoniae*

*Chlamydophila psittaci*

*Coxiella burnetii*

*Mycoplasma pneumoniae*

<sup>§</sup>Specie che mostrano una sensibilità naturale intermedia

<sup>‡</sup>Tutti gli stafilococchi meticillino-resistenti sono resistenti al meropenem

<sup>†</sup>Tasso di resistenza  $\geq 50\%$  in uno o più paesi europei.

Morva e mieloidosi: l'uso di meropenem negli umani è basato sui dati di sensibilità *in vitro* di *B.*

*mellej* e *B. pseudomallej* e su limitati dati umani. I medici prescrittori devono riferirsi ai documenti di consenso nazionali ed internazionali relativi al trattamento di morva e mieloidosi.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

Nei soggetti sani l'emivita plasmatica media è di circa 1 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 scende a 205 ml/min a 2 g. Dosi di 500, 1000 e 2000 mg infuse in 30 minuti determinano valori medi di C<sub>max</sub> pari rispettivamente a circa 23, 49 e 115 µg/ml, i corrispondenti valori di AUC sono 39,3, 62,3 e 153 µg.h/ml. In seguito a infusione di 5 minuti, i valori di C<sub>max</sub> sono pari a 52 e 112 µg/ml dopo dosi rispettivamente di 500 e 1000 mg. Nei soggetti con normale funzionalità renale dosi multiple somministrate a intervalli di 8 ore non hanno determinato accumulo di meropenem.

Uno studio condotto su 12 pazienti trattati post-chirurgicamente con 1000 mg di meropenem a intervalli di 8 ore per infezioni intra-addominali ha mostrato valori di C<sub>max</sub> e dell'emivita comparabili a quelli dei soggetti normali, ma un volume di distribuzione maggiore di 27 l.

### Distribuzione

Il legame medio con le proteine plasmatiche di meropenem è di circa il 2% ed è indipendente dalla concentrazione. In seguito a somministrazione rapida (5 minuti o meno) la farmacocinetica è biesponenziale, ma ciò è molto meno evidente dopo 30 minuti di infusione. Si è osservato che meropenem ha una buona penetrazione nella maggior parte dei fluidi e dei 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 che genera un metabolita microbiologicamente inattivo. In vitro meropenem mostra una sensibilità ridotta all'idrolisi della diidropeptidasi-I umana (DHP-I) rispetto a imipenem e non vi è necessità di somministrazione concomitante di un inibitore della DHP-I.

### Eliminazione

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

### Insufficienza renale

La compromissione renale determina valori di AUC plasmatica maggiori ed emivita prolungata per meropenem. Sono stati evidenziati aumenti dell'AUC di 2,4 volte nei pazienti con compromissione renale moderata (CrCL 33-74 ml/min), 5 volte nella compromissione grave (CrCL 4-23 ml/min) e 10 volte nei pazienti emodializzati (CrCL < 2 ml/min) rispetto ai soggetti sani (CrCL > 80 ml/min). L'AUC dei metaboliti microbiologicamente inattivi ad anello aperto risulta considerevolmente aumentata nei pazienti con compromissione renale. Si raccomanda un aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione renale moderata e grave (vedere paragrafo 4.2).

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

#### Insufficienza epatica

Uno studio condotto su pazienti con cirrosi alcolica non ha mostrato effetti correlati all'epatopatia sulla farmacocinetica di meropenem in seguito a dosi ripetute.

#### Pazienti adulti

Gli studi farmacocinetici eseguiti nei pazienti non hanno mostrato differenze farmacocinetiche significative rispetto ai soggetti sani con funzionalità renale equivalente. Un modello di popolazione, sviluppato dai dati relativi a 79 pazienti con infezione intra-addominale o polmonite, ha mostrato una dipendenza del volume centrale sul peso, sulla clearance della creatinina e sull'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<sub>max</sub> vicini a quelli registrati negli adulti in seguito a dosi rispettivamente di 500, 1000 e 2000 mg. Il confronto ha mostrato una farmacocinetica consistente fra le dosi e l'emivita simile a quella osservata negli adulti in tutti i soggetti ad eccezione dei più giovani (< 6 mesi t<sub>1/2</sub> 1,6 ore). I valori medi di clearance per meropenem erano 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 di 12 ore come meropenem, mentre un ulteriore 12% 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 necessitano di 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 ad intervalli di 8 ore ha raggiunto il 60%T > MIC per *P. aeruginosa* nel 95% dei neonati pre-termine e il 91% dei neonati a termine.

#### Anziani

Gli studi di farmacocinetica in soggetti sani anziani (65-80 anni) hanno mostrato una riduzione della clearance plasmatica, correlate alla riduzione della clearance della creatinina associate all'età e con una riduzione minore per la clearance non renale. Non è richiesto aggiustamento della dose nei pazienti anziani, ad eccezione dei casi di compromissione renale da moderata a grave (vedere paragrafo 4.2).

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

Gli studi condotti sull'animale indicano che meropenem è ben tollerato a livello renale. Evidenza istologica di danno renale tubulare si è osservata solo nel topo e nel cane a dosi uguali a 2000 mg/kg e superiori in seguito a una singola somministrazione ed oltre 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 avuta nei roditori alle dosi superiori a 1000 mg/kg.

La LD<sub>50</sub> 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 evidenza di potenziale mutageno in una batteria di test convenzionali e di tossicità a livello riproduttivo e teratogeno negli studi condotti nel ratto fino a 750 mg/kg e nella scimmia fino a 360 mg/kg.

Non c'è stata evidenza di aumento di sensibilità al meropenem negli animali giovani rispetto agli animali adulti. La formulazione endovenosa è stata ben tollerata negli studi animali. L'unico metabolita di meropenem ha mostrato negli studi sugli animali un profilo simile di tossicità.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Meropenem Hikma 2 g: sodio carbonato anidro

### **6.2 Incompatibilità**

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

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni

*Dopo ricostituzione*

#### **Somministrazione per iniezione di bolo endovenoso**

Una soluzione per iniezione in bolo viene preparata dissolvendo il prodotto medicinale Meropenem Hikma in acqua per preparazioni iniettabili fino ad una concentrazione finale di 50 mg/ml.

La stabilità chimica e fisica durante l'uso per una soluzione preparata per iniezione in bolo è stata dimostrata per 3 ore fino a 25°C o 12 ore in condizioni refrigerate (2-8°C).

Da un punto di vista microbiologico il prodotto deve essere usato immediatamente a meno che il metodo di apertura/ricostituzione/diluizione non precluda il rischio di contaminazione microbiologica.

Se non usato immediatamente, i tempi di conservazione durante l'uso e le condizioni sono sotto la responsabilità dell'utilizzatore.

#### **Somministrazione per infusione endovenosa**

Una soluzione per infusione viene preparata dissolvendo il prodotto medicinale Meropenem Hikma sia in una soluzione per infusione di sodio cloruro 0.9% o in una soluzione per infusione al 5% di glucosio (destrosio) fino ad una concentrazione finale da 1 a 20 mg/ml.

La stabilità chimica e fisica durante l'uso per soluzioni per infusione preparate usando una soluzione allo 0.9% di sodio cloruro è stata dimostrata per 3 ore fino a 25°C o 24 ore in condizioni refrigerate (2-8°C).

Da un punto di vista microbiologico il prodotto deve essere usato immediatamente a meno che il metodo di apertura/ricostituzione/diluizione non precluda il rischio di contaminazione microbiologica.

Se non usato immediatamente i tempi di conservazione durante l'uso e le condizioni sono sotto la responsabilità dell'utilizzatore.

La soluzione ricostituita di Meropenem Hikma in una soluzione di glucosio (destrosio) al 5% deve essere usata immediatamente, ad esempio entro un'ora dalla ricostituzione.

Non congelare la soluzione ricostituita.

#### **5.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Non conservare al di sopra di 30°C.

Non congelare la soluzione ricostituita

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione del medicinale, vedere il paragrafo 6.3.

#### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Meropenem Hikma 2 g

2696 mg di polvere in un flaconcino di vetro trasparente di tipo I da 50 ml con tappo di gomma bromobutilica e capsula di alluminio a strappo.

Questo medicinale è disponibile in confezioni da 1 o 10 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.

Sono disponibili dati sulla sicurezza per supportare la somministrazione di una dose di 2 g negli adulti per iniezione di bolo endovenoso. (vedere paragrafo 4.2)

Infusione

Per 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 %.

Ogni flaconcino è monouso.

Dopo la ricostituzione la soluzione deve essere da incolore a giallo pallido

Per la preparazione e la somministrazione devono essere impiegate tecniche standard di asepsi.

La soluzione deve essere agitata prima dell'uso.

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

### **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Hikma Farmacêutica (Portugal) S.A.

Estrada do Rio da M6, n°8, 8A e 8B, Fervença

2705-906 Terrugem SNT

Portogallo

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

040695052 - "2 g polvere per soluzione iniettabile/per infusione" 1 flaconcino in vetro

040695064 - "2 g polvere per soluzione iniettabile/per infusione" 10 flaconcini in vetro

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO  
DELL'AUTORIZZAZIONE**

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco