FRESENIUS KABI

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Meropenem Kabi 500 mg polvere per soluzione iniettabile o per infusione.
Meropenem Kabi 1000 mg polvere per soluzione iniettabile o per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Meropenem Kabi 500 mg
Ogni flaconcino contiene meropenem triidrato equivalente a 500 mg di meropenem anidro.
Meropenem Kabi 1000 mg
Ogni flaconcino contiene meropenem triidrato equivalente a 1000 mg di meropenem anidro.
Eccipienti con effetto noto:
Eccipienti:
Ogni flaconcino da 500 mg contiene 104 mg di sodio carbonato che corrisponde circa a 2,0 mEq di sodio (circa 45 mg).
Ogni flaconcino da 1000 mg contiene 208 mg di sodio carbonato che corrisponde circa a 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 o per infusione.
Polvere da bianco a giallo pallido.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Meropenem Kabi è indicato per il trattamento delle seguenti infezioni negli adulti e nei bambini di età uguale o superiore ai 3 mesi (vedere paragrafi 4.4 e 5.1):

- Polmonite grave, compresa polmonite acquisita in ospedale e polmonite associata a ventilazione
- Infezioni broncopolmonari nella fibrosi cistica
- Infezioni complicate delle vie urinarie
- Infezioni complicate intraaddominali
- Infezioni intra e postpartum
- Infezioni complicate della cute e dei tessuti molli
- Meningite batterica acuta.

Meropenem Kabi può essere usato nella gestione dei pazienti neutropenici con febbre di sospetta origine d'infezione batterica.

Trattamento di pazienti con batteriemia che si verifica in associazione o sembra essere 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 tabelle sottostanti 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 severità 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

Documento reso disponibile da AIFA il 31/03/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

di alcuni tipi di infezioni come le infezioni da specie batteriche poco sensibili (ad es. *Enterobacteriacee*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp) o infezioni molto gravi.

Considerazioni aggiuntive per il dosaggio sono necessarie quando si trattano pazienti con insufficienza renale (vedere ulteriormente sotto).

Adulti ed adolescenti

Infezione	Dose da somministrare ogni 8 ore
Polmonite grave, inclusa quella acquisita in ospedale e polmonite associata a ventilazione	500 mg o 1000 mg
Infezioni broncopolmonari nella fibrosi cistica	2g
Infezioni complicate delle vie urinarie	500 mg o 1000 mg
Infezioni complicate intraaddominali	500 mg o 1000 mg
Infezioni intra e postpartum	500 mg o 1000 mg
Infezioni complicate della cute e dei tessuti molli	500 mg o 1000 mg
Meningite batterica acuta	2 g
Trattamento dei pazienti neutropenici con febbre	1000 mg

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

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

Insufficienza renale
La dose negli adulti e negli adolescenti deve essere aggiustata quando la clearance della creatinina è inferiore a 51 ml/min, come riportato sotto. Ci sono 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 o 1 g o 2 g, vedere tabella sopra)	Frequenza
26-50	una dose	ogni 12 ore
10-25	mezza dose	ogni 12 ore
< 10	mezza dose	ogni 24 ore

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

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

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

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

Popolazione pediatrica

Bambini sotto i 3 mesi di età

Documento reso disponibile da AIFA il 31/03/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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 mostrato nella tabella sottostante:

Infezione	Dose da somministrare ogni 8 ore
Polmonite grave, compresa polmonite acquisita in ospedale e polmonite associata a ventilazione	10 o 20 mg/kg
Infezioni broncopolmonari nella fibrosi cistica	40 mg/kg
Infezioni complicate delle vie urinarie	10 o 20 mg/kg
Infezioni complicate intraaddominali	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 con febbre	20 mg/kg

Bambini sopra i 50 kg di peso
Deve essere utilizzata la dose degli adulti.

Non vi è esperienza nei bambini con insufficienza renale.

Modo di somministrazione
Meropenem viene solitamente somministrato per infusione endovenosa ad un tempo superiore a circa 15 - 30 minuti (vedere paragrafi 6.2, 6.3 e 6.6). Alternativamente, dosi fino a 20 mg/kg di meropenem possono essere somministrate come iniezione in bolo endovenoso della durata di circa 5 minuti. Ci sono dati limitati disponibili sulla sicurezza per supportare la somministrazione di una dose da 40 mg/kg nei bambini come iniezione di bolo endovenoso.

Per le istruzioni sulla ricostituzione/diluizione del 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 ad ogni altro agente antibatterico carbapenemico.
Grave ipersensibilità (ad es. reazioni anafilattiche, gravi reazioni cutanee) ad ogni altro tipo di agente antibatterico betalattamico (ad es. penicilline o cefalosporine).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego
La scelta di meropenem per trattare un singolo paziente deve tenere in considerazione l'appropriatezza d'impiego di un agente batterico 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 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 riportate reazioni di ipersensibilità gravi e occasionalmente fatali (vedere paragrafi 4.3 e 4.8).

Documento reso disponibile da AIFA il 31/03/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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

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

In pazienti trattati con meropenem (vedere paragrafo 4.8) sono state segnalate severe reazioni avverse cutanee (SCAR), come la sindrome di Stevens-Johnson (SJS), la necrolisi epidermica tossica (TEN), reazioni al farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS), l'eritema multiforme (EM) e l'esantema pustoloso generalizzato acuto (AGEP). Se si manifestano segni e sintomi riconducibili a queste reazioni, il meropenem deve essere sospeso immediatamente e si deve prendere in considerazione un trattamento alternativo.

Coliti antibiotico-associate
Sono state riportate coliti antibiotico-associate e coliti pseudomembranose, come con tutti gli agenti antibatterici, incluso meropenem, e possono variare come gravità da moderate a pericolose per la vita.
Di conseguenza, è importante tenere in considerazione questa diagnosi nei pazienti che presentano diarrea durante o in seguito a somministrazione di meropenem (vedere paragrafo 4.8). L'interruzione della terapia con meropenem e la somministrazione di un trattamento specifico per il *Clostridium difficile* deve essere considerata. Non devono essere somministrati prodotti medicinali che inibiscono la peristalsi.

Convulsioni
Convulsioni sono state riportate non frequentemente durante il trattamento con carbapenemici (vedere paragrafo 4.8).

Monitoraggio della funzione 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 malattie epatiche preesistenti richiedono un attento monitoraggio della funzionalità epatica durante il trattamento con meropenem. Non è necessario alcun aggiustamento della dose (vedere paragrafo 4.2).

Siero conversione al test diretto dell'antiglobulina (test di Coombs)
Può manifestarsi positività al test di Coombs diretto o indiretto durante il trattamento con meropenem.

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

Meropenem Kabi contiene sodio.

Meropenem Kabi 500 mg: questo medicinale contiene circa 45 mg di sodio per la dose da 500 mg, equivalente al 2,25% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

Meropenem Kabi 1000 mg: questo prodotto medicinale contiene circa 90 mg di sodio per la dose da 1000 mg equivalente al 4,5% 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 di interazione

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 31/03/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Non sono stati effettuati studi specifici di interazione con prodotti medicinali, ad eccezione del probenecid. Probenecid compete con il meropenem nella secrezione tubulare attiva, inibendo così l'escrezione renale di meropenem con conseguente aumento della sua emivita di eliminazione e della concentrazione plasmatica. È richiesta cautela se probenecid è co-somministrato con meropenem.

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

È stata riportata diminuzione dei livelli di acido valproico nel sangue quando co-somministrato con agenti carbapenemici risultante in una riduzione dei livelli di acido valproico in circa due giorni del 60-100%. Per il rapido inizio ed estensione della diminuzione la co-somministrazione 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 ricevevano 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 Normalized Ratio). Si raccomanda di controllare frequentemente l'INR durante e subito dopo la co-somministrazione di antibiotici con un agente anticoagulante orale.

Popolazione pediatrica
Sono stati effettuati studi di interazione solo negli adulti.

4.6 Fertilità, Gravidanza e allattamento

Gravidanza
Non vi sono, o in quantità limitata, dati sull'uso di meropenem nelle donne in gravidanza.
Gli studi animali non indicano effetti diretti od indiretti dannosi relativi alla tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).
Come misura precauzionale, è preferibile evitare l'uso di meropenem durante la gravidanza.

Allattamento
È stato segnalato che piccole quantità di meropenem sono escrete nel latte materno. Meropenem non deve essere usato nelle donne che allattano al seno a meno che il potenziale beneficio per la madre giustifica il potenziale rischio per il bambino.

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

Non sono stati effettuati studi sugli effetti sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Tuttavia, quando si guidano veicoli e si usano macchinari, si deve tenere in considerazione che mal di testa, parestesie e convulsioni sono state riportate per meropenem.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza
In una review di 4.872 pazienti con 5.026 esposizioni al trattamento con meropenem, le reazioni avverse correlate al meropenem più frequentemente riportate sono state diarrea (2,3%), rash (1,4%), nausea/vomito (1,4%) ed infiammazione al sito di iniezione (1,1%). I più comuni eventi avversi di laboratorio correlati a meropenem 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 (≥ 1/10); comune (≥ 1/100 a < 1/10); non comune (≥ 1/1.000 a < 1/100); rara (≥ 1/10.000 a < 1/1.000); molto rara (< 1/10.000); non nota (la

Documento reso disponibile da AIFA il 31/03/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono presentati in ordine decrescente di gravità.

Tabella 1

Classificazione per organi e sistemi	Frequenza	Evento
Infezioni ed infestazioni	Non comune	Candidosi orale e vaginale
Patologie del sistema emolinfopoietico	Comune	Trombocitopenia
	Non comune	, Agranulocitosi, anemia emolitica. trombocitopenia, neutropenia, leucopenia, eosinofilia,
Disturbi del sistema immunitario	Non comune	Anafilassi (vedere paragrafi 4.3 e 4.4), Angioedema,
Disturbi psichiatrici	Raro	Delirio
Patologie del sistema nervoso	Comune	Cefalea
	Non comune	Parestesia
	Rara	Convulsioni (vedere paragrafo 4.4)
Patologie dell'apparato gastrointestinale	Comune	Diarrea, dolore addominale, vomito, nausea
	Non comune	Colite associata all'antibiotico (vedere paragrafo 4.4)
Patologie epatobiliari	Comune	Aumento della 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, prurito
	Non comune	Necrolisi epidermica tossica, sindrome di Steven-Johnson, eritema multiforme (vedere paragrafo 4.4), orticaria,
	Non nota	Reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (pustolosi esantematica 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

<u>Popolazione pediatrica</u>

Meropenem è approvato nei bambini sopra i 3 mesi di età. Sulla base dei dati disponibili, non c'è alcuna evidenza di un aumentato rischio di qualsiasi reazione avversa al farmaco nei

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 31/03/2022

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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

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 https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse.

4.9 Sovradosaggio
Un relativo sovradosaggio può essere possibile nei pazienti con insufficienza renale se la dose non è aggiustata come descritto nel paragrafo 4.2. L'esperienza limitata al post-marketing indica che, nel caso si verifichino reazioni avverse dopo sovradosaggio, queste rientrino 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 ed il suo metabolita.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

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

Meccanismo d'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 penicillin-binding proteins (PBPs).

Relazione farmacocinetica/farmacodinamica (PK/PD)
Come con altri agenti antibatterici betalattamici, il periodo di tempo in cui la concentrazione di meropenem si mantiene superiore alla MIC (T > MIC) si è mostrato essere meglio correlato 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 ad una diminuzione della produzione di porine),
(2) ridotta affinità per le PBPs 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 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.

Breakpoints

Documento reso disponibile da AIFA il 31/03/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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

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

Organismo	Sensibile (S) (mg/l)	Resistente (R) (mg/l)
Enterobacteriaceae	≤ 2	> 8
Pseudomonas spp.	≤ 2	> 8
Acinetobacter spp.	≤ 2	> 8
Streptococcus gruppi A, B, C, G	nota 6	nota 6
Streptococcus pneumoniae[1]	≤ 2	> 2
Gruppo Viridans streptococchi[2]	≤ 2	> 2
Enterococcus spp.	--	--
Staphylococcus spp.	Nota 3	Nota 3
Haemophilus influenzae[1,2] *e Moraxella catarrhalis*[2]	≤ 2	> 2
Neisseria meningitidis[2, 4]	≤ 0,25	> 0,25
Anaerobi Gram-positivi escluso il *Clostridium difficile*	≤ 2	> 8
Anaerobi Gram-negativi	≤ 2	> 8
Listeria monocytogenes	≤ 0,25	>0,25
Breakpoints non correlati alla specie[5]	≤ 2	> 8

[1] I breakpoints di meropenem per *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae* nella meningite sono 0,25mg/l (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 superiore all'attuale breakpoint di resistenza i microorganismi devono essere considerati resistenti.
[3] La sensibilità degli stafilococchi ai carbapenemi 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 alle specie sono basati sui seguenti dosaggi: gli EUCAST 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, poiché la specie rappresenta un target di scarso valore per la terapia con il farmaco. Gli isolati possono essere segnalati come R senza test preliminari.

La prevalenza di forme di resistenza acquisita può variare geograficamente e con il tempo per selezionate specie 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

Documento reso disponibile da AIFA il 31/03/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

FRESENIUS KABI

Specie comunemente sensibili

Aerobi Gram-positivi
Enterococcus faecalis[$]
Staphylococcus aureus (sensibile alla meticillina)[£]
Staphylococcus species (sensibile alla meticillina) compreso *Staphylococcus epidermidis*
Streptococcus agalactiae (Gruppo B)
Gruppo *Streptococcus milleri (S. anginosus, S. constellatus,* e *S. intermedius)*
Streptococcus pneumoniae
Streptococcus pyogenes (Gruppo A)

Aerobi Gram-negativi
Citrobacter freudii
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 *(compreso P. micros, P. anaerobius, P. magnus)*

Anaerobi Gram-negativi
Bacteroides caccae
Gruppo *Bacteroides fragilis*
Prevotella bivia
Prevotella disiens

Specie per le quali la resistenza acquisita potrebbe 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
Specie *Legionella*

Altri micro-organismi
Chlamydophila pneumoniae
Chlamydophila psittaci
Coxiella burnetii
Mycoplasma pneumoniae

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 31/03/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

[$]Specie che mostrano una sensibilità naturale intermedia
[£]Tutti gli stafilococchi meticillino-resistenti sono resistenti al meropenem
[†]Tasso di resistenza ≥ 50% in uno o più Paesi europei.

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 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 con 250 mg, che scende a 205 ml/min con 2 g. Dosi di 500, 1000 e 2000 mg infuse in 30 minuti determinano valori medi di Cmax pari rispettivamente a circa 23, 49 e 115 µg/ml; i corrispondenti valori di AUC sono stati pari a 39,3, 62,3 e 153 µg.h/ml. Dopo infusione di 5 minuti, i valori di Cmax sono di 52 e 112 µg/ml dopo dosi rispettivamente di 500 e 1000 mg. Nei soggetti con normale funzionalità renale dosi multiple somministrate ad intervalli di 8 ore non hanno determinato accumulo di meropenem.

Uno studio condotto su 12 pazienti trattati post-chirurgicamente con 1000 mg di meropenem ad intervalli di 8 ore per infezioni intra-addominali ha mostrato Cmax ed emivita comparabili a quelle dei soggetti normali, ma un volume di distribuzione maggiore di 27 l.

Distribuzione

Il legame medio con le proteine plasmatiche del meropenem è di circa il 2% ed è indipendente dalla concentrazione. Dopo 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 il 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.

Biotrasformazione

Il 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 congiunta di un inibitore della DHP-I.

Eliminazione

Il meropenem viene escreto prevalentemente in forma immodificata dai reni; circa il 70% (50 – 75%) della dose viene escreto in forma immodificata nell'arco delle 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 del probenecid mostrano che il meropenem è soggetto sia a filtrazione che secrezione tubulare.

Insufficienza renale

La compromissione renale determina valori di AUC plasmatica maggiori ed emivita prolungata per meropenem. 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 risulta considerevolmente aumentata nei pazienti con funzionalità renale compromessa. Si raccomanda un aggiustamento della dose nei pazienti con insufficienza renale da moderata a grave (vedere paragrafo 4.2).

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

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 31/03/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Insufficienza epatica
Uno studio in pazienti con cirrosi alcolica non ha mostrato effetti correlati all'epatopatia sulla farmacocinetica del meropenem dopo dosi ripetute.

Pazienti adulti
Gli studi farmacocinetici eseguiti nei pazienti non hanno mostrato differenze farmacocinetiche significative rispetto ai soggetti sani con funzione 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 Cmax vicini a quelli registrati negli adulti dopo dosi di 500, 1000 e 2000 mg rispettivamente. Il confronto ha mostrato una farmacocinetica consistente fra le dosi e le emivite simile a quella osservata negli adulti in tutti i soggetti tranne che nei più giovani (< 6 mesi t½ 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% 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 del meropenem nei neonati che necessitavano di trattamento antinfettivo ha mostrato una clearance superiore nei neonati con età cronologica o gestazionale maggiore, con una 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 lo *P. aeruginosa* nel 95% dei neonati pretermine e per 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, correlata alla riduzione della clearance della creatinina associata all'età, e con una riduzione minore per la clearance non renale. Non è richiesto aggiustamento della dose nei pazienti anziani, tranne in caso 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 dopo una singola somministrazione ed 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 alle dosi superiori a 1000 mg/kg.

La DL_{50} del 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 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.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 31/03/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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
Sodio carbonato.

6.2 Incompatibilità
Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità
4 anni
Dopo ricostituzione.
Somministrazione per iniezione endovenosa in bolo
Una soluzione per iniezione in bolo è preparata sciogliendo il farmaco in acqua per preparazioni iniettabili fino ad una concentrazione finale di 50 mg/ml. La stabilità chimica e fisica durante l'uso di una soluzione preparata per l'iniezione in bolo è stata dimostrata per 3 ore fino a 25°C o per 12 ore in frigorifero (2°C-8°C).
Da un punto di vista microbiologico, a meno che il metodo di apertura/ricostituzione/diluizione escluda il rischio di contaminazione microbiologica, il medicinale deve essere utilizzato immediatamente.
Se non utilizzato immediatamente i tempi e le condizioni di conservazione in uso sono sotto la responsabilità dell'utilizzatore.

Somministrazione per infusione endovenosa
Una soluzione per infusione è preparata sciogliendo il farmaco in una soluzione per infusione di sodio cloruro 0,9% o in una soluzione per infusione di destrosio 5% fino ad una concentrazione finale da 1 a 20 mg/ml.
La stabilità chimica e fisica durante l'uso di una soluzione per infusione preparata usando una soluzione di sodio cloruro 0,9% è stata dimostrata per 3 ore fino a 25°C o per 24 ore in frigorifero (2°C-8°C).
La stabilità chimica e fisica durante l'uso di una soluzione per infusione preparata usando una soluzione di destrosio 5% è stata dimostrata per 1 ora fino a 25°C o per 8 ore in frigorifero a 2°C-8°C.

Da un punto di vista microbiologico, a meno che il metodo di apertura/ricostituzione/diluizione escluda il rischio di contaminazione microbiologica, il medicinale deve essere utilizzato immediatamente.
Se non utilizzato immediatamente i tempi e le condizioni di conservazione in uso sono sotto la responsabilità dell'utilizzatore.

Le soluzioni ricostituite non devono essere congelate.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione
Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.
Non congelare. Tenere il flaconcino nella confezione per proteggerlo dalla luce.
Per le condizioni di conservazione dopo ricostituzione del medicinale vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore
Meropenem Kabi 500 mg
674 mg di polvere in un flaconcino di vetro di tipo III da 20 ml con tappo (gomma bromobutilica con ghiera di alluminio e chiusura di tipo flip off in plastica).

Documento reso disponibile da AIFA il 31/03/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Meropenem Kabi 1000 mg
1348 mg di polvere in un flaconcino di vetro di tipo III da 20 ml con tappo (gomma bromobutilica con ghiera di alluminio e chiusura di tipo flipp off in plastica).

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 0,9% o di destrosio al 5%.

Ogni flaconcino è monouso.

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

La soluzione deve essere agitata prima dell'uso.

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Fresenius Kabi Italia s.r.l.
Via Camagre, 41
37063 Isola della Scala (Verona)

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Meropenem Kabi 500 mg	1 flaconcino da 20 ml	039522014
Meropenem Kabi 500 mg	10 flaconcini da 20 ml	039522026
Meropenem Kabi 1000 mg	1 flaconcino da 20 ml	039522038
Meropenem Kabi 1000 mg	10 flaconcini da 20 ml	039522040

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

28 maggio 2012

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 31/03/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).