

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Meropenem Venus Pharma 500 mg polvere per soluzione iniettabile o per infusione

Meropenem Venus Pharma 1g polvere per soluzione iniettabile o per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Meropenem Venus Pharma 500 mg

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

Meropenem Venus Pharma 1 g

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

Eccipienti:

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

Ogni flaconcino da 1 g contiene 208 mg di sodio carbonato che corrispondono 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 o per infusione.

Polvere da bianca a giallastra.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Meropenem Venus Pharma 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):

- Polmonite, comprese polmonite acquisita in comunità e polmonite nosocomiale
- 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 Venus Pharma può essere utilizzato nella gestione dei pazienti neutropenici con febbre di sospetta origine da infezione batterica.

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

4.2 Posologia e metodo di somministrazione

Le tabelle seguenti forniscono delle raccomandazioni generali per il dosaggio.

La dose di meropenem somministrata e la durata del trattamento devono tenere in considerazione il tipo di infezione che viene trattata, inclusa la sua gravità e la risposta clinica.

Una dose di fino a 2 g tre volte al giorno negli adulti e negli adolescenti e una dose fino a 40 mg/kg tre volte al giorno nei bambini possono essere particolarmente appropriate quando vengono trattati alcuni tipi di infezioni, quali le infezioni nosocomiali da *Pseudomonas aeruginosa* oppure da *Acinetobacter spp.*

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

Adulti e adolescenti

Infezione	Dose da somministrare ogni 8 ore
Polmonite, comprese polmonite acquisita in comunità e polmonite nosocomiale	500 mg o 1 g
Infezioni broncopolmonari nella fibrosi cistica	2 g
Infezioni complicate delle vie urinarie	500 mg o 1 g
Infezioni complicate intraddominali	500 mg o 1 g
Infezioni intra- e post-partum	500 mg o 1 g
Infezioni complicate della cute e dei tessuti molli	500 mg o 1 g

Meningite batterica acuta	2 g
Gestione dei pazienti neutropenici con febbre	1 g

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

In alternativa, possono essere somministrate dosi fino a 1 g come iniezione in bolo endovenoso della durata di circa 5 minuti. Ci sono dati limitati disponibili sulla sicurezza a supporto della somministrazione di una dose da 2 g negli adulti come iniezione di bolo endovenoso.

Compromissione renale

Negli adulti e negli adolescenti la dose deve essere aggiustata, come riportato sotto, quando la clearance della creatinina è inferiore a 51 ml/min. Ci sono dati limitati a supporto dell'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 il completamento del ciclo di emodialisi.

Non ci sono raccomandazioni sulla dose stabilita nei pazienti sottoposti a dialisi peritoneale.

Compromissione epatica

Nei pazienti con compromissione epatica non è necessario alcun aggiustamento posologico (vedere paragrafo 4.4).

Dose nei pazienti anziani

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

Popolazione pediatrica

Bambini sotto i 3 mesi di età

La sicurezza e l'efficacia di meropenem nei bambini di età inferiore ai 3 mesi non sono state stabilite e non è stato identificato il regime posologico ottimale. Tuttavia, i dati limitati di farmacocinetica indicano 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 seguente tabella:

Infezione	Dose da somministrare ogni 8 ore
Polmonite, comprese polmonite acquisita in comunità e polmonite nosocomiale	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 intra-addominali	10 o 20 mg/kg
Infezioni complicate della cute e dei tessuti molli	10 o 20 mg/kg
Meningite batterica acuta	40 mg/kg
Gestione di pazienti neutropenici con febbre	20 mg/kg

Bambini con peso corporeo superiore ai 50 kg

Deve essere somministrata la dose degli adulti.

Non vi è esperienza nei bambini con compromissione renale.

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

Aspetto della soluzione ricostituita

La soluzione ricostituita deve essere da chiara a giallo lievemente trasparente e deve essere priva di particelle visibili.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Ipersensibilità ad un qualsiasi altro agente antibatterico carbapenemico.

Grave ipersensibilità (per esempio reazione anafilattica, grave reazione cutanea) ad un qualsiasi altro agente antibatterico betalattamico (per esempio penicilline o cefalosporine).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

La scelta di meropenem per trattare un singolo paziente deve tenere in considerazione l'appropriatezza di utilizzare un agente antibatterico carbapenemico basata su fattori quali la gravità dell'infezione, la prevalenza della resistenza ad altri agenti antibatterici adatti ed il rischio di selezione per i batteri resistenti ai carbapenemici.

Come con tutti gli antibiotici betalattamici, sono state riportate reazioni di ipersensibilità gravi e a volte fatali (vedere paragrafi 4.3 e 4.8).

I pazienti con anamnesi di ipersensibilità ai carbapenemici, alle penicilline o ad altri antibiotici betalattamici possono essere ipersensibili anche a meropenem. Prima di iniziare la terapia con meropenem, si deve indagare attentamente su precedenti reazioni di ipersensibilità agli antibiotici betalattamici.

In caso di grave reazione allergica si deve interrompere la somministrazione del medicinale e si devono intraprendere misure opportune.

Colite e colite pseudomembranosa associate ad antibiotici sono state riportate con quasi tutti gli agenti antibatterici, incluso meropenem, e possono variare per gravità da lievi a pericolose per la vita. Pertanto, è importante tenere in considerazione questa diagnosi nei pazienti che presentano diarrea durante o a seguito alla somministrazione di meropenem (vedere paragrafo 4.8). Devono essere considerate la sospensione della terapia con meropenem e la somministrazione di un trattamento specifico per il *Clostridium difficile*. Non devono essere somministrati medicinali che inibiscono la peristalsi.

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

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

Uso nei pazienti con malattia epatica: nei pazienti con patologie epatiche pre-esistenti deve essere monitorata la funzionalità epatica durante il trattamento con meropenem. Non è richiesto alcun aggiustamento posologico (vedere paragrafo 4.2).

Durante il trattamento con meropenem può manifestarsi positività al test di Coombs diretto o indiretto.

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

Meropenem Venus Pharma contiene sodio.

Meropenem Venus Pharma 500 mg: questo medicinale contiene circa 2,0 mEq di sodio per una dose di 500 mg e questo deve essere tenuto in considerazione dai pazienti che seguono una dieta povera di sodio.

Meropenem Venus Pharma 1,0 g: questo medicinale contiene circa 4,0 mEq di sodio per una dose di 1,0 g e questo deve essere tenuto in considerazione dai pazienti che seguono una dieta povera di sodio.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

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

Il probenecid compete con il meropenem nella secrezione tubulare attiva e così inibisce l'escrezione renale di meropenem determinando l'aumento dell'emivita di eliminazione e della concentrazione plasmatica di meropenem. È richiesta cautela se il probenecid è co-somministrato con meropenem.

Il potenziale effetto di meropenem sul legame proteico di altri medicinali o sul metabolismo non è stato studiato. Tuttavia, il legame proteico è talmente basso che non ci si aspetta ci siano interazioni con altri composti sulla base di questo meccanismo.

Diminuzioni del livello ematico di acido valproico sono state riportate quando co-somministrato con agenti carbapenemici pari ad una diminuzione del 60-100 % dei livelli di acido valproico in circa due giorni. A causa del rapido inizio e dell'estensione della diminuzione, la co-somministrazione di acido valproico e di agenti carbapenemici non è ritenuta gestibile e pertanto deve essere evitata (vedere paragrafo 4.4).

Anticoagulanti orali

La somministrazione contemporanea di antibiotici e di warfarin può aumentare il suo effetto anticoagulante. Vi sono state molte segnalazioni di aumento degli effetti anticoagulanti di agenti anticoagulanti somministrati per via orale, incluso il warfarin, nei pazienti che assumevano contemporaneamente agenti antibatterici. Il rischio può variare con un'infezione sottostante, l'età e lo stato generale del paziente, per cui è difficile valutare il contributo dell'antibiotico all'aumento dell'INR (rapporto normalizzato internazionale). Si raccomanda di monitorare frequentemente

l'INR durante e subito dopo la co-somministrazione di antibiotici con un agente anticoagulante orale.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non ci sono dati, oppure sono limitati, sull'uso di meropenem nelle donne in gravidanza.

Gli studi nell'animale non evidenziano effetti dannosi diretti o indiretti relativi alla tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Come misura precauzionale, è preferibile evitare l'uso di meropenem durante la gravidanza.

Allattamento

Non è noto se meropenem viene escreto nel latte materno. Il meropenem è rilevabile a concentrazioni molto basse nel latte materno degli animali. Si deve decidere se interrompere l'allattamento al seno o interrompere/evitare il trattamento con meropenem tenendo conto del beneficio della terapia per la donna.

Fertilità

Non sono disponibili informazioni sugli effetti di meropenem sulla fertilità. Per chiarire qualsiasi dubbio si prega di consultare il medico o il farmacista.

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

Non sono stati condotti studi sulla capacità di guidare veicoli e di utilizzare macchinari

4.8 Effetti indesiderati

Nel corso di una valutazione di 4.872 pazienti con 5.026 esposizioni al trattamento con meropenem, le reazioni avverse correlate a meropenem riportate più frequentemente sono state diarrea (2,3 %), eruzioni cutanee (1,4 %), nausea/vomito (1,4 %) e infiammazione del sito di iniezione (1,1 %). Gli eventi avversi di laboratorio correlati al meropenem comunemente più riportati sono stati trombocitosi (1,6 %) e aumento degli enzimi epatici (1,5-4,3 %).

Le reazioni avverse riportate nella tabella con frequenza "non nota" non sono state osservate nei 2.367 pazienti inclusi negli studi clinici, precedenti all'autorizzazione in commercio, con meropenem per via endovenosa ed intramuscolare, ma sono stati riportati durante il periodo di post-marketing.

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

Classificazione per organi e sistemi	Frequenza	Evento
Infezioni ed infestazioni	Non comune	Candidosi orale e vaginale
Patologie del sistema emolinfopoietico	Comune	Trombocitemia
	Non comune	Eosinofilia, trombocitopenia, leucopenia, neutropenia
	Non nota	Agranulocitosi, anemia emolitica
Disturbi del sistema immunitario	Non nota	Angioedema, anafilassi (vedere paragrafi 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 nota	Colite associata all'antibiotico (vedere paragrafo 4.4)
Patologie epatobiliari	Comune	Aumento delle transaminasi, aumento della fosfatasi alcalina ematica, aumento della lattato idrogenasi ematica
	Non comune	Aumento della bilirubina ematica
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune	Eruzioni cutanee, prurito

	Non comune	Orticaria
	Non nota	Necrolisi epidermica tossica, sindrome di Stevens-Johnson, eritema multiforme
Patologie renali ed 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
	Non nota	Dolore al sito di iniezione

4.9 Sovradosaggio

Un sovradosaggio relativo può essere possibile nei pazienti con compromissione renale se la dose non viene aggiustata come descritto nel paragrafo 4.2. L'esperienza limitata del periodo di post-marketing indica che, qualora si verificano reazioni avverse a seguito di sovradosaggio, queste rientrano nel profilo delle reazioni avverse descritto nel paragrafo 4.8, e sono di solito di lieve entità e si risolvono sospendendo o riducendo la dose. Un trattamento sintomatico va preso in considerazione.

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

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Meccanismo d'azione

Meropenem compie la sua azione battericida inibendo la sintesi della parete cellulare nei batteri Gram-positivi e Gram-negativi attraverso il legame con le proteine che legano la penicillina (PBP).

Relazione farmacocinetica/farmacodinamica (PK/PD)

Come con altri agenti antibatterici betalattamici, il periodo di tempo in cui la concentrazione di meropenem è superiore alla MIC ($T > MIC$) si è mostrato meglio correlato con l'efficacia. Nei modelli preclinici, meropenem ha mostrato attività quando le concentrazioni plasmatiche superavano la MIC degli organismi infettanti per il 40% circa dell'intervallo posologico. Questo dato non è stato confermato clinicamente.

Meccanismo di resistenza

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

Nell'Unione Europea sono stati riportati grappoli localizzati di infezioni dovute a batteri resistenti ai carbapenemici.

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

Breakpoint

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

Breakpoint clinici dell'EUCAST in termini di MIC per meropenem (05-06-2009, v. 3.1)

Organismo	Sensibile (S) (mg/l)	Resistente (R) (mg/l)
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 2	> 8
<i>Pseudomonas</i>	≤ 2	> 8
<i>Acinetobacter</i>	≤ 2	> 8
<i>Streptococcus</i> gruppi A, B, C, G	≤ 2	> 2
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹	≤ 2	> 2
Altri streptococchi	2	2
<i>Enterococcus</i>	--	--
<i>Staphylococcus</i> ²	nota 3	nota 3
<i>Haemophilus influenzae</i> ¹ e <i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 2	> 2
<i>Neisseria meningitidis</i> ^{2,4}	$\leq 0,25$	$> 0,25$
Anaerobi Gram-positivi	≤ 2	> 8
Anaerobi Gram-negativi	≤ 2	> 8

Breakpoint non correlati alla specie ⁵	≤ 2	> 8
<p>¹ I breakpoint del meropenem per <i>Streptococcus pneumoniae</i> ed <i>Haemophilus influenzae</i> nella meningite sono 0,25/1 mg/L.</p> <p>² Ceppi con valori di MIC superiori al breakpoint S/I sono rari oppure non ancora riportati. I test di identificazione e di sensibilità antimicrobica su questi tipi di isolato devono essere ripetuti e, se il risultato è confermato, l'isolato deve essere inviato ad un laboratorio di riferimento. Fino a quando non c'è evidenza di risposta clinica che confermi la presenza di isolati con MIC superiore all'attuale breakpoint di resistenza (in corsivo), questi devono essere considerati come resistenti.</p> <p>³ La sensibilità degli stafilococchi al meropenem è desunta dalla sensibilità alla meticillina.</p> <p>⁴ I breakpoint del meropenem nella <i>Neisseria meningitidis</i> si riferiscono alla meningite soltanto.</p> <p>⁵ I breakpoint non correlati alla specie sono stati determinati principalmente dai dati di PK/PD e sono indipendenti dalla distribuzione delle MIC di specie specifiche. Si devono utilizzare per le specie non menzionate nella tabella e nelle relative note.</p> <p>-- = Test di sensibilità non raccomandato, in quanto la specie è un target di scarso valore per la terapia con il medicinale.</p>		

La prevalenza di resistenza acquisita può variare geograficamente e nel tempo per le specie selezionate ed è auspicabile avere delle informazioni locali sulla resistenza, specialmente quando si trattano delle infezioni gravi. Se necessario, si deve consultare un esperto nei casi in cui la prevalenza locale della resistenza sia tale da mettere in dubbio l'utilità del farmaco in almeno alcuni tipi di infezioni.

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

Specie comunemente sensibili

Aerobi Gram-positivi

Enterococcus faecalis[§]

Staphylococcus aureus (sensibile alla meticillina) [£]

Specie di *Staphylococcus* (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 freundii

Citrobacter koseri
Enterobacter aerogenes
Enterobacter cloacae
Escherichia coli
Haemophilus influenzae
Klebsiella oxytoca
Klebsiella pneumoniae
Morganella morganii
Neisseria meningitidis
Proteus mirabilis
Proteus vulgaris
Serratia marcescens

Anaerobi Gram-positivi

Clostridium perfringens
Peptoniphilus asaccharolyticus
Specie *Peptostreptococcus* (compresi *P. micros*, *P. anaerobius*, *P. magnus*)

Anaerobi Gram-negativi

Bacteroides caccae
Gruppo *Bacteroides fragilis*
Prevotella bivia
Prevotella disiens

Specie per le quali la resistenza acquisita può rappresentare un problema

Aerobi Gram-positivi

Enterococcus faecium^{§†}

Aerobi Gram-negativi

Specie *Acinetobacter*
Burkholderia cepacia
Pseudomonas aeruginosa

Organismi intrinsecamente resistenti

Aerobi Gram-negativi

Stenotrophomonas maltophilia
Specie *Legionella*

Altri microrganismi

Chlamydophila pneumoniae
Chlamydophila psittaci
Coxiella burnetii
Mycoplasma pneumoniae

§ Specie che mostrano una sensibilità naturale intermedia

‡ Tutti gli stafilococchi resistenti alla meticillina sono resistenti al meropenem

† Tasso di resistenza $\geq 50\%$ in uno o più paesi dell'Unione Europea

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 287 ml/min con 250 mg e scende a 205 ml/min con 2 g. Dosi di 500, 1000 e 2000 mg infuse in 30 minuti determinano valori medi di C_{max} pari rispettivamente a circa 23, 49 e 115 µg/ml ed i corrispondenti valori di AUC sono stati pari a 39,3, 62,3 e 153 µg.h/ml. A seguito di infusione di 5 minuti, i valori di C_{max} sono di 52 e 112 µg/ml con dosi rispettivamente di 500 e di 1000 mg. Nei soggetti con normale funzionalità renale, la somministrazione di dosi multiple ogni 8 ore non determina accumulo di meropenem.

Uno studio condotto in 12 pazienti a cui è stato somministrato meropenem 1000 mg ogni 8 ore post-chirurgicamente per infezioni intra-addominali, ha mostrato C_{max} ed emivita paragonabili 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 somministrazioni rapide (5 minuti o meno) la farmacocinetica è biesponenziale ma ciò è molto meno evidente dopo 30 minuti di infusione. È stato mostrato che il meropenem penetra bene in parecchi fluidi e tessuti corporei: compresi polmoni, secrezioni bronchiali, bile, liquido cerebrospinale, tessuti ginecologici, cute, fascia, muscoli ed essudati peritoneali.

Metabolismo

Il meropenem viene metabolizzato per idrolisi dell'anello betalattamico che genera un metabolita microbiologicamente inattivo. *In vitro* il meropenem mostra una ridotta sensibilità all'idrolisi della diidropeptidasi-I umana (DHP-I) rispetto all'imipenem e non è necessario somministrare un concomitante inibitore della DHP-I.

Eliminazione

Il meropenem viene principalmente escreto in forma immodificata dai reni; circa il 70 % (50 -75 %) della dose viene escreto in forma immodificata entro 12 ore. Un ulteriore 28% viene recuperato come metabolita microbiologicamente inattivo. Solo il 2% circa della dose viene eliminato nelle feci. La clearance renale misurata e l'effetto del probenecid mostrano che il meropenem è soggetto sia a filtrazione che a secrezione tubulare.

Insufficienza renale

La compromissione renale determina una AUC plasmatica maggiore ed un'emivita prolungata per il meropenem. Si sono verificati aumenti dell'AUC di 2,4 volte nei pazienti con compromissione moderata (CrCL 33-74 ml/min), di 5 volte nella compromissione grave (CrCL 4-23 ml/min) e di 10 volte nei pazienti emodializzati (CrCL <2 ml/min) rispetto ai soggetti sani (CrCL >80 ml/min). Anche l'AUC del metabolita microbiologicamente inattivo ad anello aperto era considerevolmente aumentata nei pazienti con compromissione renale. Si raccomanda di effettuare un aggiustamento posologico nei pazienti con compromissione renale da moderata a grave (vedere paragrafo 4.2).

Il meropenem viene rimosso mediante emodialisi, con una clearance durante l'emodialisi maggiore di circa 4 volte a quella dei pazienti anurici.

Insufficienza epatica

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

Pazienti adulti

Gli studi di farmacocinetica condotti nei pazienti non hanno mostrato differenze farmacocinetiche significative rispetto ai soggetti sani con funzionalità renale equivalente. Un modello di popolazione, sviluppato dai dati di 79 pazienti con infezione intra-addominale o con 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_{max} che si avvicinavano a quelli negli adulti dopo dosi rispettivamente di 500, 1000 e 2000 mg. Il confronto ha mostrato una farmacocinetica coerente fra le dosi e le emivite simile a quella osservata negli adulti in tutti i soggetti tranne in quelli più giovani (<6 mesi t_{1/2} di 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). Il 60 % circa della dose viene escreto nelle urine nell'arco di 12 ore come meropenem, con un ulteriore 12% come metabolita. Le concentrazioni di meropenem nel liquido cerebrospinale dei bambini con meningite sono pari a circa il 20% dei livelli plasmatici concomitanti benché vi sia una significativa variabilità interindividuale.

La farmacocinetica del meropenem nei neonati che necessitano di trattamento antinfettivo ha mostrato una clearance superiore nei neonati con maggiore età cronologica o gestazionale, 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 ogni 8

ore determinava il 60 % di T>MIC per *P. aeruginosa* nel 95 % dei neonati pre-termine e nel 91 % dei neonati a termine.

Anziani

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Gli studi nell'animale indicano che il meropenem è ben tollerato a livello renale. Evidenza istologica di danno a carico dei tubuli renali è stata 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.

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

La DL₅₀ del meropenem per via endovenosa nei roditori è superiore a 2000 mg/kg.

Negli studi con dosi ripetute fino a 6 mesi sono stati osservati solo effetti minori, inclusa una diminuzione dei parametri dei globuli rossi nei cani.

Non vi è stata evidenza di potenziale mutagenico in una batteria di test convenzionali né evidenza di tossicità riproduttiva, compreso il potenziale teratogenico negli studi condotti nel ratto con dosi fino a 750 mg/kg e nella scimmia con dosi fino a 360 mg/kg.

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

Non c'è stata evidenza di un aumento di sensibilità al meropenem negli animali giovani rispetto a quelli adulti.

La formulazione endovenosa è stata ben tollerata negli studi nell'animale.

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Meropenem Venus Pharma 500 mg: sodio carbonato anidro.

Meropenem Venus Pharma 1 g: sodio carbonato anidro.

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

2 anni.

Dopo la ricostituzione:

Le soluzioni per iniezione endovenosa o infusione ricostituite devono essere usate immediatamente. L'intervallo di tempo tra l'inizio della ricostituzione e la fine dell'iniezione endovenosa o dell'infusione non deve superare un'ora.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

Non congelare la soluzione ricostituita.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Meropenem Venus Pharma 500 mg

674 mg di polvere in un flaconcino da 10 ml di vetro di tipo I con un tappo (gomma bromobutilica grigia con cappuccio in alluminio)

Meropenem Venus Pharma 1 g

1348 mg di polvere in un flaconcino da 20 ml di vetro di tipo I con un tappo (gomma bromobutilica grigia con cappuccio in alluminio)

Il medicinale è disponibile in confezioni da 10 flaconcini.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Come preparare questo medicinale

- i. Lavare le mani e asciugarle bene. Preparare una zona di lavoro pulita.
- ii. Rimuovere il flacone (flaconcino) di Meropenem Venus Pharma dalla confezione. Controllare il flaconcino e la data di scadenza stampata sulla scatola e sull'etichetta del flaconcino. Verificare che il flaconcino sia intatto e non sia stato danneggiato.
- iii. Rimuovere il cappuccio colorato e pulire il tappo di gomma grigia con un batuffolo imbevuto di alcool. Lasciar asciugare il tappo di gomma.
- iv. Inserire un ago sterile nuovo a una siringa sterile nuova, senza toccare le estremità.
- v. Aspirare la quantità raccomandata di acqua sterile per preparazioni iniettabili nella siringa. La quantità di liquido necessaria è indicata sotto:

Meropenem 500 mg polvere per soluzione iniettabile o infusione, il flaconcino ha una dimensione di 10 ml e può essere ricostituito con 10 ml di acqua per preparazioni iniettabili.

Meropenem 1 g polvere per soluzione iniettabile o infusione, il flaconcino ha una dimensione di 20 ml e può essere ricostituito con 20 ml di acqua per preparazioni iniettabili.

Dose di Meropenem Venus Pharma	Quantità di acqua per preparazioni iniettabili necessaria per la
500 mg (milligrammi)	10 ml (millilitri)
1 g (grammo)	20 ml
1,5 g	30 ml
2 g	40 ml

Nota bene: Se la dose prescritta di Meropenem Venus Pharma è superiore a 1 g, dovrà utilizzare più di un flaconcino di Meropenem Venus Pharma. Può aspirare il liquido nei flaconcini in un'unica siringa.

- vi. Inserire l'ago della siringa nel centro del tappo di gomma grigia e iniettare la quantità raccomandata di acqua per preparazioni iniettabili nel flaconcino o nei flaconcini di Meropenem Venus Pharma.
- vii. Rimuovere l'ago dal flaconcino e agitare bene il flaconcino per circa 5 secondi, o fino a che al polvere non sia disciolta. Pulire di nuovo il tappo di gomma grigia con un nuovo batuffolo imbevuto di alcool e lasciare asciugare il tappo di gomma.
- viii. Con lo stantuffo della siringa premuto interamente nella siringa, inserire di nuovo l'ago attraverso il tappo di gomma grigia. Deve tenere sia la siringa che il flaconcino e capovolgere il flaconcino.

- ix. Tenendo la punta dell'ago nel liquido, tirare indietro lo stantuffo e aspirare il liquido del flaconcino nella siringa.
- x. Rimuovere l'ago e la siringa dal flaconcino e gettare via il flaconcino in un luogo sicuro.
- xi. Tenere la siringa dritta con la punta dell'ago verso l'alto. Dare alcuni colpi alla siringa in modo che eventuali bolle nel liquido salgano verso la parte superiore della siringa.
- xii. Rimuovere l'aria dalla siringa premendo con delicatezza lo stantuffo fino a che tutta l'aria non sia uscita.
- xiii. Se sta usando Meropenem Venus Pharma a casa, smaltisca gli aghi e le linee di infusione che ha utilizzato in maniera adeguata. Se il medico decide di interrompere il trattamento, smaltisca Meropenem Venus Pharma non utilizzato in maniera adeguata.

Nota bene:

L'infusione endovenosa di meropenem può essere preparata ricostituendo il contenuto dei flaconcini direttamente con una soluzione per infusione di sodio cloruro allo 0,9% oppure di glucosio al 5%. Si prega di seguire le istruzioni riportate di seguito:

1. Aggiungere 10 ml del diluente per infusione a Meropenem 500 mg, poi agitare bene per ricostituire e poi aggiungere questa soluzione alla sacca di infusione del diluente.
2. Aggiungere 20 ml del diluente per infusione a Meropenem 1 g, poi agitare bene per ricostituire e poi aggiungere questa soluzione alla sacca di infusione del diluente.

Quando si prepara l'infusione nella sacca d'infusione viene ottenuta la seguente concentrazione:

Dose di Meropenem Venus Pharma	Diluente di infusione	Concentrazione di infusione risultante
500 mg	100 ml 0,9% NaCl	5 mg/ ml
500 mg	100 ml 5% Glucosio	5 mg/ ml
1 grammo	100 ml 0,9% NaCl	10 mg/ ml
1 grammo	100 ml 5% Glucosio	10 mg/ ml

Aspetto della soluzione ricostituita

La soluzione ricostituita deve essere da chiara a giallo lievemente trasparente e deve essere libera da particelle visibili.

La soluzione ricostituita nel flaconcino deve essere agitata per disciogliere l'intero contenuto del flaconcino.

Iniezione

Meropenem per l'uso come iniezione endovenosa in bolo deve essere ricostituito con acqua sterile per preparazioni iniettabili come descritto sopra.

Infusione

Per l'infusione endovenosa i flaconcini di meropenem possono essere ricostituiti direttamente con una soluzione per infusione di sodio cloruro allo 0,9% oppure di glucosio al 5% come descritto sopra.

Ogni flaconcino è monouso.

Per la preparazione e la somministrazione della soluzione devono essere utilizzate tecniche asettiche standard.

Il medicinale non utilizzato e gli scarti del medicinale devono essere smaltiti secondo la normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

VENUS PHARMA GmbH
Am Bahnhof 1-3
Werne D 59368
Germania

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

AIC n. 041508019 - 500 mg polvere per soluzione iniettabile o per infusione, 1 flaconcino in vetro

AIC n. 041508021 - 1 g polvere per soluzione iniettabile o per infusione, 1 flaconcino in vetro

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: {GG mese AAAA}

Data del rinnovo più recente: {GG mese AAAA}

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco