

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

MEROPENEM VENUS 2 G POLVERE PER SOLUZIONE PER INIEZIONE/INFUSIONE

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Eccipienti con effetto noto:

Ogni fiala da 2 g contiene 416 mg di carbonato di sodio che equivale a circa 8 mEq di sodio (circa 180,4 mg).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere la sezione 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per soluzione per iniezione/infusione.

Polvere cristallina da bianca a giallo chiaro priva di agglomerati visibili.

pH della soluzione ricostituita: da 7,3 a 8,3.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Meropenem è indicato per il trattamento delle seguenti infezioni negli adulti e nei bambini dai 3 mesi in su (vedere paragrafi 4.4 e 5.1):

- Polmonite grave, compresa la polmonite associata all'ospedale e al ventilatore.
- 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.

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

- Meningite batterica acuta.

Meropenem può essere usato nella gestione dei pazienti neutropenici con febbre che si sospetta essere dovuta a un'infezione batterica.

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

Si dovrebbe prendere in considerazione la guida ufficiale sull'uso appropriato degli agenti antibatterici.

4.2 Posologia e metodo di somministrazione

Posologia

Le tabelle seguenti forniscono raccomandazioni generali per il dosaggio.

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

Una dose fino a 2 g tre volte al giorno negli adulti e negli adolescenti e una dose fino a 40 mg/kg tre volte al giorno nei bambini può essere particolarmente appropriata nel trattamento di alcuni tipi di infezioni, come le infezioni dovute a specie batteriche meno suscettibili (ad esempio Enterobacterales, Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter spp.), o infezioni molto gravi.

Ulteriori considerazioni sul dosaggio sono necessarie quando si trattano pazienti con insufficienza renale (vedi sotto).

Le informazioni sui metodi di somministrazione di meropenem in relazione alla dose devono essere prese in considerazione, in particolare quando si usa una dose di 2g negli adulti/adolescenti o di 40 mg/kg nei bambini (vedi Metodo di somministrazione).

Adulti e adolescenti

Infezione	Dose da somministrare ogni 8 ore
Polmonite grave, compresa la polmonite associata all'ospedale e al ventilatore.	500 mg o 1 g
Infezioni broncopolmonari nella fibrosi cistica	2 g
Infezioni complicate delle vie urinarie	500 mg o 1 g
Infezioni intra-addominali complicate	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 febbrili	1 g

Metodo di somministrazione

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Meropenem viene solitamente somministrato per infusione endovenosa nell'arco di circa 15-30 minuti (vedere paragrafi 6.2, 6.3 e 6.6). In alternativa, dosi fino a 1 g possono essere somministrate come iniezione endovenosa in bolo per circa 5 minuti. Sono disponibili dati di sicurezza limitati che supportano la somministrazione di una dose di 2 g negli adulti come iniezione endovenosa in bolo.

Compromissione renale

La dose per gli adulti e gli adolescenti deve essere aggiustata quando la clearance della creatinina è inferiore a 51 ml/min, come mostrato di seguito. Ci sono dati limitati che supportano la somministrazione di questi aggiustamenti della posologia per una dose unitaria di 2 g.

Clearance della creatinina (ml/min)	Dose (basata su intervalli di dosi "unitarie" di 500 mg o 1 g o 2 g, vedi 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 eliminato dall'emodialisi e dall'emofiltrazione. La dose richiesta deve essere somministrata dopo il completamento del ciclo di emodialisi.

Non ci sono raccomandazioni di dosi stabilite per i pazienti in dialisi peritoneale.

Compromissione epatica

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

Dose nei pazienti anziani

Nessun aggiustamento della dose è richiesto per gli anziani con funzione renale normale o valori di clearance della creatinina superiori a 50 ml/min.

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 non è stato identificato il regime posologico ottimale. Tuttavia, dati farmacocinetici limitati suggeriscono che 20 mg/kg ogni 8 ore possono essere un regime appropriato (vedere paragrafo 5.2).

Bambini da 3 mesi a 11 anni di età e fino a 50 kg di peso corporeo.

I regimi posologico raccomandato e' mostrato nella tabella sottostante:

Infezione	Dose da somministrare ogni 8 ore
Polmonite grave, compresa la polmonite associata all'ospedale e al ventilatore.	10 o 20 mg/kg

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Infezioni broncopulmonari nella fibrosi cistica	40 mg/kg
Infezioni complicate delle vie urinarie	10 o 20 mg/kg
Infezioni intra-addominali complicate	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 dei pazienti neutropenici con febbre	20 mg/kg

Bambini con peso corporeo superiore ai 50 kg

Deve essere somministrata la dose per adulti.

Non vi è esperienza nei bambini con insufficienza renale.

Metodo di somministrazione

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

Per le istruzioni sulla ricostituzione del medicinale prima della somministrazione, vedere 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 (per esempio reazione anafilattica, reazione cutanea grave) a qualsiasi altro tipo di agente antibatterico beta-lattamico (per esempio penicilline o cefalosporine).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

La scelta di meropenem per il trattamento di un singolo paziente deve tener conto l'appropriatezza di usare un agente antibatterico carbapenemico in base a fattori quali la gravità dell'infezione, la prevalenza di resistenza ad altri agenti antibatterici adatti e il rischio di selezionare batteri resistenti ai carbapenem.

Resistenza alle Enterobacteriaceae, Pseudomonas aeruginosa e Acinetobacter spp.

La resistenza ai penem di Enterobacteriaceae, Pseudomonas aeruginosa e Acinetobacter spp. varia nell'Unione Europea. Si consiglia ai prescrittori di prendere in considerazione la prevalenza locale della resistenza di questi batteri ai penem.

Reazioni di ipersensibilità

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

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

I pazienti che hanno un'anamnesi di ipersensibilità ai carbapenemi, penicilline o altri antibiotici beta-lattamici possono anche essere ipersensibili al meropenem. Prima di iniziare la terapia con meropenem, deve essere fatta un'attenta indagine riguardo a precedenti reazioni di ipersensibilità agli antibiotici beta-lattamici.

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

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

Colite associata agli antibiotici

La colite associata agli antibiotici e la colite pseudomembranosa sono state segnalate con quasi tutti gli agenti antibatterici, incluso meropenem, e possono variare in gravità da lieve a pericolosa per la vita. Pertanto, è importante tenere in considerazione questa diagnosi nei pazienti che presentano diarrea durante o dopo la somministrazione di meropenem (vedere paragrafo 4.8). Deve essere presa in considerazione l'interruzione della terapia con meropenem e la somministrazione di un trattamento specifico per il *Clostridium difficile*. I medicinali che inibiscono la peristalsi non devono essere somministrati.

Convulsioni

Sono state riportate raramente convulsioni durante il trattamento con i carbapenemi, incluso meropenem (vedere paragrafo 4.8).

Monitoraggio della funzionalità epatica

La funzionalità epatica deve essere attentamente monitorata durante il trattamento con meropenem a causa del rischio di tossicità epatica (disfunzione epatica con colestasi e citolisi) (vedere paragrafo 4.8).

Uso nei pazienti con malattie epatiche: i pazienti con disturbi epatici preesistenti devono monitorare la funzionalità epatica durante il trattamento con meropenem. Non è necessario alcun aggiustamento posologico (vedere paragrafo 4.2).

Test antiglobulina diretto (test di Coombs) sierconversione

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

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 contiene sodio.

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Questo medicinale contiene 180,4 mg di sodio per fiala da 2 g, equivalente al 9,00% della dose massima giornaliera raccomandata dall'OMS di 2 g di sodio per un adulto.

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 per la secrezione tubulare attiva e quindi inibisce l'escrezione renale di meropenem con l'effetto di aumentare l'emivita di eliminazione e la concentrazione plasmatica di meropenem. È richiesta cautela se il probenecid è co-somministrato con meropenem.

Il potenziale effetto del 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 sia alcuna interazione con altri composti sulla base di questo meccanismo.

Sono state riportate diminuzioni dei livelli ematici di acido valproico quando viene co-somministrato con agenti carbapenem, con una diminuzione del 60-100% dei livelli di acido valproico in circa due giorni. A causa della rapida insorgenza e dell'estensione della diminuzione, la co-somministrazione di acido valproico/sodio valproato/valpromide con agenti carbapenemici non è considerata gestibile e pertanto deve essere evitata (vedere paragrafo 4.4).

Anticoagulanti orali

La somministrazione simultanea di antibiotici con warfarin può aumentare i suoi effetti anti-coagulanti. Ci sono state molte segnalazioni di aumenti degli effetti anti-coagulanti degli agenti anti-coagulanti somministrati per via orale, compreso il warfarin in pazienti che ricevono in concomitanza agenti antibatterici. Il rischio può variare con l'infezione sottostante, l'età e lo stato generale del paziente, così che il contributo dell'antibiotico all'aumento dell'INR (international normalised ratio) è difficile da valutare. Si raccomanda di monitorare frequentemente l'INR durante e subito dopo la co-somministrazione di antibiotici con un agente anticoagulante orale.

Popolazione pediatrica

Gli studi di interazione sono stati eseguiti solo negli adulti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non ci sono o ci sono pochi dati sull'uso di meropenem nelle donne incinte.

Gli studi nell'animale non indicano effetti nocivi diretti o indiretti per quanto riguarda la tossicità riproduttiva (vedi sezione 5.3).

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

Allattamento al seno

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Sono state riportate piccole quantità di meropenem che vengono escrete nel latte umano. Meropenem non deve essere usato nelle donne che allattano a meno che il beneficio potenziale per la madre giustifichi il rischio potenziale per il bambino.

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

Non sono stati eseguiti studi sull'effetto sulla capacità di guidare e usare macchinari. Tuttavia, quando si guida o si usano macchinari, si deve tener conto che per il meropenem sono stati riportati mal di testa, parestesia e convulsioni.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

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

Rischio tabulato di reazioni avverse

Nella tabella sottostante tutte le reazioni avverse sono elencate per classe di sistema-organo e frequenza: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$ a $<1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$ a $<1/100$); rara ($\geq 1/10.000$ a $<1/1.000$); molto rara ($< 1/10.000$); non nota (non può essere stimata dai dati disponibili). All'interno di ogni raggruppamento di frequenza, gli effetti indesiderati sono presentati in ordine di gravità decrescente.

Tabella 1		
Classificazione per organi e sistemi	Frequenza	Evento
Infezioni e infestazioni	Non comune	candidosi orale e vaginale
Patologie del sistema emalinfopoietico	Comune	trombocitemia
	Non comune	Agranulocitosi, anemia emolitica, trombocitopenia, neutropenia, leucopenia, eosinofilia.
Patologie del sistema immunitario	Non comune	anafilassi (vedere paragrafi 4.3 e 4.4), angioedema.
Disturbi psichiatrici Patologie del sistema nervoso	Raro	delirio
	Comune	mal di testa
	Non comune	paraestesia
Patologie gastrointestinali	Raro	convulsioni (vedere paragrafo 4.4)
	Comune	diarrea, dolore addominale, vomito, nausea
	Non comune	colite associata agli antibiotici (vedere paragrafo 4.4)
Patologie epatobiliari	Comune	transaminasi aumentate, fosfatasi alcalina nel sangue aumentata, lattato deidrogenasi nel sangue aumentata.
	Non comune	bilirubina nel sangue aumentata.

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune	eruzione cutanea, prurito
	Non comune	Necrolisi epidermica tossica, sindrome di Stevens Jhonson, eritema multiforme (vedi sezione 4.4), orticaria
	Non noto	reazione al farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici, pustola esantematica acuta generalizzata (vedere paragrafo 4.4)
Patologie renali e urinarie	Non comune	aumento della creatinina nel sangue, aumento dell'urea nel sangue
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune	infiammazione, dolore
	Non comune	tromboflebite, dolore al sito di iniezione

Popolazione pediatrica

Meropenem è autorizzato per i bambini di oltre i 3 mesi di età. Non c'è evidenza di un aumento del rischio di reazioni avverse al farmaco nei bambini sulla base dei limitati dati disponibili. Tutte le segnalazioni ricevute erano coerenti con gli eventi osservati nella popolazione adulta.

Segnalazione di sospette reazioni avverse

La segnalazione di sospette reazioni avverse dopo l'autorizzazione del medicinale è importante. 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 sovradosaggio relativo può essere possibile in pazienti con insufficienza renale se la dose non viene aggiustata come descritto al paragrafo 4.2. La limitata esperienza del periodo post-marketing indica che se si verificano reazioni avverse in seguito a sovradosaggio, queste rientrano nel profilo delle reazioni avverse descritto al paragrafo 4.8, sono generalmente di gravità lieve e si risolvono con la sospensione o la riduzione della dose. Un trattamento sintomatico va preso in considerazione.

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

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmacoterapeutico: antibatterici per uso sistemico, carbapenemi, codice ATC: J01DH02

Meccanismo d'azione

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

Relazione farmacocinetica/farmacodinamica (PK/PD)

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Come per altri agenti antibatterici beta-lattamici, il tempo in cui le concentrazioni di meropenem superano la MIC ($T > MIC$) si è mostrato meglio correlato con l'efficacia. In modelli preclinici meropenem ha dimostrato attività quando le concentrazioni plasmatiche superavano la MIC degli organismi infettanti per circa il 40% dell'intervallo di dosaggio. Questo obiettivo non è stato confermato clinicamente.

Meccanismo di resistenza

La resistenza batterica al meropenem può derivare da: (1) diminuita permeabilità della membrana esterna dei batteri Gram-negativi (a causa della diminuita produzione di porine) (2) ridotta affinità delle PBPs bersaglio (3) aumentata espressione dei componenti della pompa di efflusso, e (4) produzione di beta-lattamasi che possono idrolizzare i carbapenemi.

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

Non c'è resistenza incrociata tra meropenem e gli agenti delle classi dei chinoloni, aminoglicosidi, macrolidi e tetracicline. Tuttavia, i batteri possono mostrare resistenza a più di una classe di agenti antibatterici quando il meccanismo coinvolto include l'impermeabilità e/o una pompa 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 **(2021-01-01, v 11.0)**

Organismo	Sensibile (S) (mg/l)	Resistente (R) (mg/l)
<i>Enterobacterales</i> (indicazioni diverse dalla meningite)	≤ 2	> 8
<i>Enterobacterales</i> (meningite)	≤ 2	> 2
<i>Pseudomonas</i> spp. (indicazioni diverse dalla meningite)	≤ 2	> 8
<i>Pseudomonas</i> spp. (meningite)	≤ 2	> 2
<i>Acinetobacter</i> spp. (indicazioni diverse dalla meningite)	≤ 2	> 8
<i>Acinetobacter</i> spp. (meningite)	≤ 2	> 2
Streptococco gruppi A, B, C e G	nota 1	nota 1
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (indicazioni diverse dalla meningite)	≤ 2	> 2
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (meningite)	≤ 0.25	> 0.25
Streptococchi del gruppo Viridans	≤ 2	> 2
<i>Staphylococcus</i> spp.	nota 2	nota 2
<i>Haemophilus influenzae</i> (indicazioni diverse dalla meningite)	≤ 2	> 2
<i>Haemophilus influenzae</i> (meningite)	≤ 0.25	> 0.25
<i>Moraxella catarrhalis</i> ³	≤ 2	> 2
<i>Neisseria meningitidis</i> ^{3,4} (meningite)	≤ 0.25	> 0.25

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Anaerobi Gram-positivi eccetto <i>Clostridioides difficile</i>	≤ 2	> 8
Anaerobi gram-negativi	≤ 2	> 8
<i>Listeria monocytogenes</i>	≤ 0.25	> 0.25
<i>Kingella kingae</i>	≤ 0.03	> 0.03
<i>Aerococcus sanguinicola e urinae</i>	≤ 0.25	> 0.25
<i>Burkholderia pseudomallei</i>	≤ 2	> 2
<i>Achromobacter xylosoxidans</i>	≤ 1	> 4
<i>Bacillus</i> spp. except <i>B.anthraxis</i>	≤ 0.25	> 0.25
Breakpoint non correlati alla specie	≤ 2	> 8

1. La sensibilità dello streptococco dei gruppi A, B, C e G ai carbapenemi è dedotta dalla sensibilità alla benzilpenicillina.
2. La sensibilità degli stafilococchi ai carbapenemi è dedotta dalla sensibilità alla cefoxitina.
3. Gli isolati non sensibili sono rari o non ancora segnalati. L'identificazione e il risultato del test di sensibilità antimicrobica su qualsiasi isolato di questo tipo devono essere confermati e l'isolato deve essere inviato a un laboratorio di riferimento.
4. I breakpoint per le infezioni sistemiche gravi da *N. meningitidis* (meningite con o senza setticemia) sono stati determinati solo per il meropenem. Il breakpoint della meningite può essere usato per classificare il meropenem per altre infezioni gravi.
La prevalenza della resistenza acquisita può variare geograficamente e nel tempo per specie selezionate e sono auspicabili informazioni locali sulla resistenza, in particolare quando si trattano infezioni gravi. Se necessario, il parere di un esperto dovrebbe essere richiesto quando la prevalenza locale della resistenza è tale che l'utilità dell'agente in almeno alcuni tipi di infezioni è discutibile.

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

Specie comunemente sensibili

Aerobi Gram-positivi

Enterococcus faecalis^s
Staphylococcus aureus (sensibile alla meticillina)^f
Staphylococcus species (sensibile alla meticillina) compreso *Staphylococcus epidermidis*
Streptococcus agalactiae (Gruppo B)
Streptococcus milleri gruppo (*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

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Neisseria meningitidis
Proteus mirabilis
Proteus vulgaris
Serratia marcescens

Anaerobi Gram-positivi

Clostridium perfringens
Peptoniphilus asaccharolyticus
Peptostreptococcus specie (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 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
Legionella specie

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.

Morva e melioidosi: L'uso di meropenem nell'uomo si basa su dati di sensibilità in vitro a *B.mallei* e *B. pseudomallei* e su dati umani limitati. I medici curanti devono fare riferimento ai documenti di consenso nazionali e/o internazionali riguardanti il trattamento di morva e melioidosi.

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

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 e scende a 205 ml/min a 2 g. Dosi di 500, 1000 e 2000 mg infuse per 30 minuti determinano valori medi di C_{max} di circa 23, 49 e 115 µg/ml rispettivamente, i valori AUC corrispondenti erano 39,3, 62,3 e 153 µg.h/ml. A seguito di infusione di 5 minuti i valori C_{max} sono 52 e 112 µg/ml dopo dosi di 500 e 1000 mg rispettivamente. Quando dosi multiple vengono somministrate ogni 8 ore a soggetti con funzione renale normale, non si determina accumulo di meropenem.

Uno studio condotto su 12 pazienti a cui è stato somministrato meropenem 1000 mg 8 ore dopo l'intervento chirurgico per infezioni intra-addominali ha mostrato una C_{max} e un'emivita paragonabili a quelle dei soggetti normali, ma un maggiore volume di distribuzione 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. Il meropenem ha dimostrato di penetrare bene in diversi fluidi e tessuti corporei: tra cui polmone, secrezioni bronchiali, bile, liquido cerebrospinale, tessuti ginecologici, cute, fascia, muscoli ed essudati peritoneali.

Metabolismo

Il meropenem viene metabolizzato per idrolisi dell'anello beta-lattamico che genera un metabolita microbiologicamente inattivo. In vitro meropenem mostra una ridotta sensibilità all'idrolisi da parte della deidropeptidasi-I umana (DHP-I) rispetto all'imipenem e non è necessario co-somministrare un inibitore DHP-I.

Eliminazione

Il meropenem viene principalmente escreto invariato dai reni; circa il 70% (50 -75%) della dose è escreto in forma immodificata entro 12 ore. Un ulteriore 28% viene recuperato come metabolita microbiologicamente inattivo. L'eliminazione fecale rappresenta solo circa il 2% della dose. La clearance renale misurata e l'effetto del probenecid mostrano che il meropenem subisce sia la filtrazione che la secrezione tubulare.

Insufficienza renale

La compromissione renale comporta un'AUC plasmatica più elevata e un'emivita più lunga per il meropenem. Ci sono stati aumenti dell'AUC di 2,4 volte nei pazienti con compromissione moderata (CrCL 33-74 ml/min), 5 volte nella compromissione grave (CrCL 4-23 ml/min) e 10 volte nei pazienti in emodialisi (CrCL <2 ml/min) rispetto ai soggetti sani (CrCL >80 ml/min). Anche l'AUC del metabolita aperto ad anello microbiologicamente inattivo era notevolmente aumentata nei pazienti con compromissione renale. Si raccomanda un aggiustamento posologico per i pazienti con compromissione renale moderata e grave (vedere paragrafo 4.2).

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Il meropenem viene rimosso mediante emodialisi con una clearance durante l'emodialisi maggiore di circa 4 volte che nei pazienti anurici.

Insufficienza epatica

Uno studio condotto in pazienti con cirrosi alcolica non ha mostrato alcun effetto della 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 da dati in 79 pazienti con infezione intra-addominale o polmonite, ha mostrato una dipendenza del volume centrale dal peso e la clearance dalla clearance della creatinina e dall'età.

Popolazione pediatrica

La farmacocinetica nei neonati e nei bambini con infezione a dosi di 10, 20 e 40 mg/kg ha mostrato valori C_{max} che si avvicinano a quelli degli adulti dopo dosi di 500, 1000 e 2000 mg, rispettivamente. Il confronto ha mostrato una farmacocinetica coerente tra le dosi e le emivite simili a quelle osservate negli adulti in tutti i soggetti tranne i più giovani (<6 mesi t_{1/2} 1,6 ore). I valori medi di clearance del 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 con un ulteriore 12% come metabolita. Le concentrazioni di meropenem nel CSF dei bambini con meningite sono circa il 20% dei livelli plasmatici concomitanti, benché vi sia una significativa variabilità interindividuale.

La farmacocinetica del meropenem nei neonati che necessitano di un trattamento anti-infettivo ha mostrato una maggiore clearance nei neonati con età cronologica o gestazionale più alta con un'emivita media complessiva di 2,9 ore. La simulazione Monte Carlo basata su un modello PK di popolazione ha mostrato che un regime di dose di 20 mg/kg 8 ore determinava il 60% T>MIC per P. aeruginosa nel 95% dei neonati pre-termine e nel 91% dei neonati a termine.

Anziani

Gli studi farmacocinetici 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. Non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti anziani, tranne nei casi 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 effetti negli studi di tossicità acuta nei roditori a dosi superiori a 1000 mg/kg.

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

La IV LD₅₀ di meropenem nei roditori è superiore a 2000 mg/kg.

Negli studi con dosi ripetute di durata 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 nessuna evidenza di tossicità riproduttiva incluso il potenziale teratogeno in studi su ratti fino a 750 mg/kg e su scimmie fino a 360 mg/kg.

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

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

6 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

carbonato di sodio, anidro {E 500 (I)}

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:

Somministrazione per iniezione endovenosa in bolo

Una soluzione per iniezione in bolo viene preparata sciogliendo il prodotto farmaceutico in acqua per preparazioni iniettabili fino a una concentrazione finale di 50 mg/ml. La stabilità chimica e fisica in uso di una soluzione preparata per l'iniezione in bolo è stata dimostrata per 3 ore fino a 25°C o 12 ore in condizioni di refrigerazione (2-8°C).

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

Se non viene utilizzato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione in uso sono di responsabilità dell'utilizzatore.

Somministrazione per infusione endovenosa

Una soluzione per infusione viene preparata sciogliendo il prodotto farmaceutico in una soluzione di cloruro di sodio per infusione allo 0,9% o in una soluzione di destrosio per infusione al 5% fino a una concentrazione finale da 1 a 20 mg/ml. La stabilità chimica e fisica nell'uso di una soluzione preparata per l'infusione utilizzando una soluzione di cloruro di sodio allo 0,9% è stata dimostrata per 3 ore fino a 25°C

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

o 24 ore in condizioni di refrigerazione (2-8°C).

Dal punto di vista microbiologico, a meno che il metodo di apertura/ricostituzione/diluizione escluda il rischio di contaminazione microbiologica, il prodotto dovrebbe essere usato immediatamente.

Se non viene utilizzato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione in uso sono di responsabilità dell'utilizzatore.

La soluzione ricostituita di meropenem in soluzione di glucosio al 5% (destrosio) deve essere usata immediatamente.

Le soluzioni ricostituite non devono essere congelate.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione speciale di conservazione.

Non congelare la soluzione ricostituita.

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

6.5 Natura e contenuto del contenitore

2698 mg di polvere in un flaconcino di vetro trasparente modellato da 50 ml (tipo II), con un tappo di gomma butilica grigia da 20 mm e sigillato con sigillo flip-off di alluminio da 20 mm.

Il medicinale è fornito in confezioni da 1 flaconcino e 10 flaconcini.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Iniezione

Meropenem da utilizzare per iniezione endovenosa in bolo deve essere ricostituito con acqua sterile per preparazioni iniettabili.

Infusione

Per infusione endovenosa i flaconcini di meropenem possono essere ricostituiti direttamente con soluzioni di cloruro di sodio 0,9% o destrosio 5% per infusione.

Ogni flaconcino è solo per uso singolo.

NOTA: Il flaconcino deve essere portato a temperatura ambiente prima dell'apertura.

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

La soluzione deve essere agitata prima dell'uso.

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Qualsiasi prodotto inutilizzato o materiale di scarto deve essere smaltito in conformità ai requisiti locali.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Venus Pharma GmbH,
Am-Bahnhof 1-3,
59368, Werne,
Germania

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

049179017 - "2 G Polvere Per Soluzione Iniettabile/Per Infusione" 1 Flaconcino In Vetro
049179029 - "2 G Polvere Per Soluzione Iniettabile/Per Infusione" 10 Flaconcini In Vetro

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

XXXX

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO