

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Meropenem ACIC 500 mg polvere per soluzione iniettabile o per infusione
Meropenem ACIC 1 g polvere per soluzione iniettabile o per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

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

Eccipienti con effetti noti:

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

Ogni flaconcino da 1 g contiene 208 mg di sodio carbonato che corrispondono 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 cristallina di colore da bianco a giallo pallido.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

- Polmonite, compresa la polmonite acquisita in comunità e la polmonite ospedaliera
- 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 è stato utilizzato nella gestione di pazienti neutropenici con febbre che si sospetta sia dovuta a un'infezione batterica.

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

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 gravità e la risposta clinica.

Posologia

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 ospedaliere da *Pseudomonas aeruginosa* o *Acinetobacter* spp.

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

Adulti ed adolescenti

Infezione	Dose da somministrare ogni 8 ore
Polmonite, inclusa la polmonite acquisita in comunità e la polmonite ospedaliera.	500 mg o 1 g
Infezioni bronco-polmonari nella fibrosi cistica	2 g
Infezioni complicate delle vie urinarie	500 mg o 1 g
Infezioni complicate intra-addominali	500 mg o 1 g
Infezioni intra- e post-partum	500 mg o 1 g
Infezioni complicate della cute e dei tessuti molli	500 mg o 1 g
Meningite batterica acuta	2 g
Trattamento dei pazienti neutropenici con febbre	1 g

Meropenem viene solitamente somministrato tramite infusione endovenosa in 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 in circa 5 minuti. Sono disponibili dati limitati sulla sicurezza per supportare la somministrazione di una dose da 2 g negli adulti come iniezione in bolo endovenoso.

Insufficienza renale

La dose per adulti e per adolescenti deve essere aggiustata quando la *clearance* della creatinina è inferiore a 51 ml/min, come riportato sotto. È disponibile uno scarso numero di dati per supportare l'applicazione di questi aggiustamenti posologici per una dose unitaria di 2 g.

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

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

Non vi sono raccomandazioni sulla dose consolidata 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

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 possono 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 seguente:

Infezione	Dose da somministrare ogni 8 ore
Polmonite, compresa la polmonite acquisita in comunità e la polmonite ospedaliera	10 o 20 mg/kg
Infezioni bronco-polmonari 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
Trattamento dei pazienti neutropenici con febbre	20 mg/kg

Bambini sopra i 50 kg di peso

Deve essere somministrata la dose per gli adulti.

Non vi è esperienza nei bambini con insufficienza renale.

Modo di somministrazione

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

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'uso di un agente antibatterico carbapenemico basata su fattori quali la gravità dell'infezione, la prevalenza della resistenza ad altri agenti antibatterici appropriati e il rischio di selezione per i batteri resistenti ai carbapenemi.

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

I pazienti con anamnesi di ipersensibilità ai carbapenemi, 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 medicinale deve essere interrotto e devono essere adottate opportune misure.

Sono state riportate coliti associate agli antibiotici e coliti pseudomembranose con quasi tutti gli agenti antibatterici, incluso meropenem, le quali possono variare in 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 alla somministrazione di meropenem (vedere paragrafo 4.8). È necessario prendere in considerazione l'interruzione della terapia con meropenem e la somministrazione di un trattamento specifico per il *Clostridium difficile*. Non devono essere somministrati medicinali che inibiscono la peristalsi.

Le crisi convulsive sono state riportate raramente durante il trattamento con i carbapenemi, incluso meropenem (vedere paragrafo 4.8).

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

Uso nei pazienti con epatopatia: 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).

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

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

Meropenem ACIC 500 mg: Meropenem ACIC 500 mg polvere per soluzione iniettabile o per infusione contiene sodio.

Meropenem ACIC 1 g: Meropenem ACIC 1 g polvere per soluzione iniettabile o per infusione contiene sodio.

Meropenem ACIC 500 mg: Questo medicinale contiene circa 2,0 mEq di sodio per la dose da 500 mg e ciò deve essere preso in considerazione dai pazienti che seguono una dieta iposodica.

Meropenem ACIC 1 g: Questo medicinale contiene circa 4,0 mEq di sodio per la dose da 1 g, il che deve essere preso in considerazione dai pazienti che seguono una dieta iposodica.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono stati effettuati studi specifici di interazione con altri 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 sua concentrazione plasmatica. È richiesta cautela se probenecid è co-somministrato con meropenem.

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

È stata riportata una diminuzione dei livelli di acido valproico nel sangue quando è co-somministrato con agenti carbapenemici, risultante in una riduzione dei livelli di acido valproico in circa due giorni del 60-100%. A causa della rapida insorgenza e della portata della diminuzione, la

co-somministrazione di acido valproico 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 state numerose segnalazioni di un aumento dell'effetto anticoagulante degli anticoagulanti somministrati per via orale, incluso warfarin, nei pazienti che ricevevano contemporaneamente agenti antibatterici. Il rischio può variare con un'infezione sottostante, con l'età e con 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.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Fertilità

Non sono disponibili dati relativi agli effetti di meropenem sulla fertilità maschile o femminile.

Gravidanza

I dati relativi all'uso di meropenem in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato. Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti di tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

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

Allattamento

Non è noto se meropenem sia escreto nel latte materno. Meropenem è rilevabile a concentrazioni molto basse nel latte degli animali. Deve essere presa la decisione se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia/astenersi dalla terapia con meropenem tenendo in considerazione il beneficio della terapia per la donna.

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

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

In una review 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%), eruzione cutanea (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%).

Le reazioni avverse elencate nella tabella con frequenza "non nota" non sono state osservate nei 2.367 pazienti che sono stati inclusi in studi clinici pre-autorizzazione con meropenem per via endovenosa ed intramuscolare, ma sono stati riportati durante il periodo di post-commercializzazione.

Nella tabella sottostante tutte le reazioni avverse sono elencate secondo la classificazione per organi e sistemi e frequenza: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); rara ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto rara ($< 1/10.000$) e non nota (la frequenza non può essere stimata 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	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)
	Non nota	
Patologie del sistema nervoso	Comune	cefalea
	Non comune	parestesia
	Rara	convulsioni (vedere paragrafo 4.4)
Patologie gastrointestinali	Comune	diarrea, vomito, nausea, dolore addominale
	Non nota	colite associata agli antibiotici (vedere paragrafo 4.4)
Patologie epatobiliari	Comune	aumento delle transaminasi, aumento della fosfatasi alcalina ematica, aumento della lattato deidrogenasi ematica
	Non comune	aumento della bilirubina ematica
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune	eruzione cutanea, prurito
	Non comune	orticaria
	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

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 Agenzia Italiana del Farmaco

Sito web: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>.

4.9 Sovradosaggio

Un sovradosaggio relativo può essere possibile nei pazienti con insufficienza renale se la dose non è aggiustata come descritto nel paragrafo 4.2. La limitata esperienza di post-marketing indica che, nel caso si verificano reazioni avverse dopo il sovradosaggio, queste rientrano nel profilo delle reazioni avverse descritte nel paragrafo 4.8, sono generalmente di entità lieve e si risolvono sospendendo o riducendo la dose. I trattamenti sintomatici devono essere presi in considerazione.

Nei soggetti con una 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, carbapenemi,
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 proteine che legano la penicillina (*penicillin-binding proteins*, PBP).

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 PBP bersaglio, (3) aumento dell'espressione dei componenti delle pompe di efflusso, e (4) produzione di beta-lattamasi che possono idrolizzare i carbapenemi.

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

Non esiste resistenza crociata sul 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 o più pompe di efflusso.

Breakpoint

I *breakpoint* clinici dello European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) per le analisi MIC sono presentati di seguito.

Breakpoint EUCAST in termini di MIC per meropenem (2009-06-05, 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}	≤ 0,25	> 0,25
Anaerobi Gram-positivi	≤ 2	> 8
Anaerobi Gram-negativi	≤ 2	> 8
<i>Breakpoint</i> non correlati alla specie ⁵	≤ 2	> 8

¹ I breakpoint di meropenem per *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae* nella meningite sono 0,25/1 mg/l.

² I ceppi con valori di MIC superiori al *breakpoint* S/I sono rari o non ancora riportati. L'identificazione e i test di sensibilità antimicrobica su tali isolati devono essere ripetuti e se il risultato viene confermato l'isolato deve essere inviato a un laboratorio di riferimento. Fino a quando il responso clinico non conferma la presenza di isolati con MIC superiore all'attuale *breakpoint* di resistenza (in corsivo) i microorganismi devono essere considerati come resistenti.

³ La sensibilità degli stafilococchi al meropenem è dedotta dalla sensibilità alla meticillina.

⁴ I *breakpoint* di meropenem per *Neisseria meningitidis* riguardano solo la meningite.

⁵ I *breakpoint* non correlati alla specie sono stati determinati principalmente sulla base dei dati PK/PD e sono indipendenti dalle distribuzioni di MIC di specie specifiche. Devono essere usati solo per specie non citate nella tabella e nelle note a piè pagina.

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

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, soprattutto quando si trattano infezioni gravi. Se necessario, quando la diffusione della resistenza a livello locale è tale da mettere in dubbio l'utilità del medicinale in alcuni tipi di infezione, si dovrà consultare un esperto.

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

Specie comunemente sensibili

Aerobi Gram-positivi:

*Enterococcus faecalis*⁵

Staphylococcus aureus (sensibile alla meticillina)^f

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 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 di *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 potrebbe costituire un problema

Aerobi Gram-positivi:
Enterococcus faecium^{S†}

Aerobi Gram-negativi:
Specie di *Acinetobacter*
Burkholderia cepacia
Pseudomonas aeruginosa

Organismi intrinsecamente resistenti

Aerobi Gram-negativi:
Stenotrophomonas maltophilia
Specie di *Legionella*

Altri micro-organismi

Chlamydophila pneumoniae
Chlamydophila psittaci
Coxiella burnetii
Mycoplasma pneumoniae

^SSpecie che mostrano una sensibilità naturale intermedia

[†]Tutti gli stafilococchi meticillino-resistenti sono resistenti al meropenem

[†]Tasso di resistenza $\geq 50\%$ in uno o più Paesi europei.

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 C_{max} pari rispettivamente a circa 23, 49 e 115 $\mu\text{g/ml}$; i corrispondenti valori di AUC sono stati pari a 39,3, 62,3 e 153 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. Dopo l'infusione di 5 minuti, i valori di C_{max} sono di 52 e 112 $\mu\text{g/ml}$ dopo dosi rispettivamente di 500 e 1 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 1 g di meropenem ad intervalli di 8 ore per infezioni intra-addominali ha mostrato C_{max} ed emivita simili 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 in numerosi fluidi e tessuti corporei, inclusi polmoni, 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 sensibilità ridotta all'idrolisi della diidropeptidasi-I umana (DHP-I) rispetto a imipenem e non vi è necessità di co-somministrare un inibitore della DHP-I.

Eliminazione

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

Insufficienza renale

L'insufficienza 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 nell'insufficienza 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 l'emodialisi maggiore di circa 4 volte rispetto ai pazienti anurici.

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 condotti sui 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 dal peso, e della *clearance* dalla *clearance* della creatinina e dall'età.

Pazienti pediatrici

La farmacocinetica nei lattanti e nei bambini con infezioni alle dosi di 10, 20 e 40 mg/kg ha mostrato valori di C_{max} vicini a quelli registrati negli adulti dopo dosi rispettivamente di 500, 1000 e 2000 mg. Il confronto ha mostrato una farmacocinetica coerente fra le dosi ed emivite simili a quelle osservate negli adulti in tutti i soggetti tranne che nei più giovani (< 6 mesi $t_{1/2}$ 1,6 ore). I valori medi di *clearance* per meropenem erano di 5,8 ml/min/kg (6-12 anni), 6,2 ml/min/kg (2-5 anni), 5,3 ml/min/kg (6-23 mesi) e 4,3 ml/min/kg (2-5 mesi). Circa il 60% della dose viene escreto nelle urine nell'arco delle 12 ore come meropenem, mentre un ulteriore 12% 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 inter-individuale.

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 nel 91% dei neonati a termine.

Pazienti 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 per la *clearance* non renale. Non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti anziani, tranne nel caso di insufficienza renale da moderata a grave (vedere paragrafo 4.2).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Gli studi condotti su animali indicano che meropenem è ben tollerato a livello renale. Evidenza istologica di danno renale tubulare è stata osservata in topi e cani a dosi di 2000 mg/kg e superiori dopo una singola somministrazione ed oltre e nelle scimmie a 500 mg/kg in uno studio di 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 DL₅₀ del meropenem per via endovenosa nei roditori è superiore a 2000 mg/kg.

Negli studi con 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 né di tossicità a livello riproduttivo negli studi condotti nel ratto fino a 750 mg/kg e nella scimmia fino a 360 mg/kg.

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

Non 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 un profilo di tossicità simile negli studi sugli animali.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio carbonato anidro.

6.2 Incompatibilità

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

6.3 Periodo di validità

18 mesi

Dopo la ricostituzione:

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

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

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

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Meropenem ACIC 500 mg:

674 mg di polvere in flaconcino di vetro borosilicato chiaro di tipo I da 20 ml con tappo di gomma alobutilica grigia e sigillato con una ghiera di alluminio in una scatola di cartone).

Meropenem ACIC 1 g:

1348 mg di polvere in un flaconcino di vetro borosilicato chiaro di tipo I da 30 ml con tappo di gomma alobutilica grigia e sigillato con una ghiera di alluminio in una scatola di cartone).

Il medicinale è disponibile in confezioni da 1 o da 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

I flaconcini di meropenem per infusione endovenosa possono essere ricostituiti direttamente con una soluzione per infusione di cloruro di sodio allo 0,9% o di glucosio al 5%.

Ogni flaconcino è esclusivamente 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

ACIC Europe Limited
Leontiou, 163, CLERIMOS BUILDING, 2nd floor
3022 Limassol
Cipro

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

Meropenem ACIC 500 mg, 1 flaconcino:	A.I.C. No. 042465017
Meropenem ACIC 500 mg, 10 flaconcini:	A.I.C. No. 042465029
Meropenem ACIC 1 g, 1 flaconcino:	A.I.C. No. 042465031
Meropenem ACIC 1 g, 10 flaconcini:	A.I.C. No. 042465043

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO