

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Meropenem Steriscience 500 mg pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă
Meropenem Steriscience 1000 mg pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Meropenem Steriscience 500 mg pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă
Fiecare flacon conține meropenem trihidrat echivalent cu meropenem 500 mg.

Excipient cu efect cunoscut: Fiecare flacon conține 45 mg sodiu (sub formă de carbonat de sodiu).

Meropenem Steriscience 1000 mg pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă
Fiecare flacon conține meropenem trihidrat echivalent cu 1000 mg meropenem.

Excipient cu efect cunoscut: Fiecare flacon conține sodiu 90 mg (sub formă de carbonat de sodiu)

Pentru lista completă a excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă.

O pulbere de culoare albă până la galben pal și fără aglomerări vizuale.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Meropenem Steriscience este indicat în tratamentul următoarelor infecții la adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 3 luni și peste (vezi pct. 4.4 și 5.1):

- Pneumonie severă, inclusiv pneumonie nosocomială și pneumonie asociată cu ventilația asistată;
- Infecții bronhopulmonare în fibroza chistică;
- Infecții complicate ale tractului urinar;
- Infecții complicate intra-abdominale;
- Infecții intra- și post-partum;
- Infecții complicate cutanate și ale țesuturilor moi;
- Meningită bacteriană acută.

Tratamentul pacienților cu bacteriemie care apare în asociere cu, sau este posibil asociată cu oricare dintre infecțiile de mai sus.

Meropenem Steriscience poate fi utilizat în tratamentul pacienților cu neutropenie care prezintă febră suspectată a fi cauzată de o infecție bacteriană.

Trebuie avute în vedere recomandările oficiale privind utilizarea corespunzătoare a antibioticelor.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Tabelele de mai jos prezintă recomandări generale privind schemele de tratament.

Doza a de meropenem administrată și durata tratamentului trebuie să fie în funcție de tipul infecției tratate, inclusiv severitatea acesteia și răspunsul clinic.

În tratamentul anumitor tipuri de infecții, cum sunt cele datorate determinate de speciibacteriene mai puțin susceptibile (de exemplu *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* sau *Acinetobacter* sp.) sau unor infecții foarte severe, o doză de până la 2000 mg de trei ori pe zi la adulți și adolescenți și o doză de până la 40 mg/kg de trei ori pe zi la copii pot fi adecvate în mod special.

Aspecte suplimentare privind schema de tratament trebuie luate în considerare în cazul pacienților cu insuficiență renală (vezi mai jos).

Adulți și adolescenți

Infecție	Doza administrată la interval de 8 ore
Pneumonie severă, inclusiv pneumonie nosocomială și pneumonie asociată ventilației asistate	500 mg sau 1000 mg
Infecții bronhopulmonare în fibroza chistică	2000 mg
Infecții complicate ale tractului urinar	500 mg sau 1000 mg
Infecții complicate intra-abdominale	500 mg sau 1000 mg
Infecții intra- sau post-partum	500 mg sau 1000 mg
Infecții complicate cutanate și ale țesuturilor moi	500 mg sau 1000 mg
Meningită bacteriană acută	2000 mg
Tratamentul pacienților cu neutropenie febrilă	1000 mg

În general, Meropenem Steriscience este administrat prin perfuzie intravenoasă timp de aproximativ 15 până la 30 minute (vezi pct. 6.2, 6.3 și 6.6).

Alternativ, doze de până la 1000 mg pot fi administrate prin injecție intravenoasă în bolus într-un interval de aproximativ 5 minute. Sunt disponibile date limitate privind siguranța în ceea ce privește administrarea unei doze de 2000 mg la adulți prin injecție intravenoasă în bolus.

Insuficiență renală

Doza la adulți și adolescenți trebuie ajustată când clearance-ul creatininei este mai mic de 51 ml/min, așa cum este prezentat mai jos. Există date limitate care să susțină ajustarea similară a dozelor în cazul unei unități de doză de 2000 mg.

Clearance-ul creatininei (ml/min)	Doză (pe baza intervalului de „unitate” de doză de 500 mg, 1000 mg sau 2000 mg, vezi mai sus)	Frecvență
26-50	o unitate de doză	la interval de 12 ore
10-25	jumătate dintr-o unitate de doză	la interval de 12 ore

<10	jumătate dintr-o unitate de doză	la interval de 24 ore
-----	----------------------------------	--------------------------

Meropenemul este eliminat prin hemodializă și hemofiltrare. Doza necesară trebuie administrată după terminarea ședinței de hemodializă.

Nu există recomandări privind dozele în cazul administrării la pacienții care efectuează ședințe de dializă peritoneală.

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică (vezi pct. 4.4).

Doza la pacienții vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la vârstnici cu funcție renală normală sau cu valorile ale clearance-ului creatininei mai mari de 50 ml/min.

Copii cu vârsta sub 3 luni

Nu au fost stabilite eficacitatea și siguranța tratamentului cu meropenem la copiii cu vârsta sub 3 luni, iar schema de administrare optimă nu a fost stabilită. Cu toate acestea, date farmacocinetice limitate sugerează că o doză de 20 mg/kg la interval de 8 ore poate fi o schemă de administrare adecvată (vezi pct. 5.2).

Copii cu vârsta cuprinsă între 3 luni și 11 ani și cu greutate corporală până la 50 kg

Schemele de administrare recomandate sunt indicate în tabelul următor:

Infecție	Doza de administrat la interval de 8 ore
Pneumonie severă, inclusiv pneumonie nosocomială și pneumonie asociată ventilației asistate	10 sau 20 mg/kg
Infecții bronhopulmonare în fibroza chistică	40 mg/kg
Infecții complicate ale tractului urinar	10 sau 20 mg/kg
Infecții complicate intra-abdominale	10 sau 20 mg/kg
Infecții complicate cutanate și ale țesuturilor moi	10 sau 20 mg/kg
Meningită bacteriană acută	40 mg/kg
Tratamentul pacienților cu neutropenie febrilă	20 mg/kg

Copii și adolescenți cu greutatea peste 50 kg

Trebuie administrată doza recomandată la adulți.

Nu există experiență la copiii cu insuficiență renală.

Mod de administrare

În general, Meropenem Steriscience se administrează prin perfuzie intravenoasă timp de aproximativ 15 până la 30 minute (vezi pct. 6.2, 6.3 și 6.6). Alternativ, doze de Meropenem Steriscience de până la 20 mg/kg pot fi administrate în bolus intravenos timp de aproximativ 5 minute. Există date limitate privind siguranța care să susțină administrarea unei doze de 40 mg/kg la copii, prin injectare intravenoasă în bolus.

Pentru instrucțiuni privind reconstituirea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Hipersensibilitate la alte antibiotice din clasa carbapenemelor.

Hipersensibilitate severă (de exemplu, reacție anafilactică, reacție cutanată severă) la orice alt tip de antibiotic betalactamic (de exemplu, penicilină sau cefalosporine).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Alegerea Meropenem Steriscience pentru tratamentul unui pacient trebuie să ia în considerare utilizarea adecvată a unui antibiotic din clasa carbapenemelor în funcție de severitatea infecției, prevalența rezistenței la alte antibiotice corespunzătoare și riscul de selecție a tulpinilor bacteriilor rezistente la carbapeneme.

Rezistența la Enterobacteriaceae, Pseudomonas aeruginosa și Acinetobacter spp

Resistența la peneme a *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* variază în cadrul Uniunii Europene.. Medicii care prescriu sunt sfătuiți să ia în considerare prevalența la nivel local a rezistenței acestor bacterii la peneme.

Reacții de hipersensibilitate

Similar tuturor antibioticelor betalactamice, au fost raportate reacții de hipersensibilitate grave și ocazional, cazuri letale (vezi pct. 4.3 și 4.8).

Pacienții cu antecedente de hipersensibilitate la carbapeneme, peniciline sau alte antibiotice betalactamice pot fi, hipersensibili la meropenem. Înainte de inițierea tratamentului cu meropenem, trebuie realizată o anamneză atentă privind reacțiile anterioare de hipersensibilitate la antibioticele betalactamice.

În cazul în care apare o reacție alergică severă, trebuie întreruptă administrarea medicamentului și trebuie administrate măsurile adecvate. Reacții adverse cutanate severe (RACS), precum sindromul Steven-Johnson (SJS), necroliza epidermică toxică (NET), reacția medicamentoasă cu eozinofilie și simptome sistemice (RMES), eritemul multiform (EM) și pustuloza exantematoasă acută generalizată (PEAG) au fost raportate la pacienții cărora li se administrează meropenem (vezi pct. 4.8.). Dacă apar semne și simptome care sugerează aceste reacții, meropenemul trebuie întrerupt imediat și trebuie luat în considerare un tratament alternativ.

Colita asociată utilizării de antibiotice

Colita asociată utilizării de antibiotice și colita pseudomembranoasă au fost raportate în cazul utilizării majorității antibioticelor, inclusiv meropenem și pot varia ca severitate de la o formă ușoară până la o formă care poate pune viața în pericol. Ca urmare, este important să se ia în considerare acest diagnostic la pacienții care prezintă diaree în timpul sau după administrarea de meropenem (vezi pct. 4.8). Trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului și administrarea terapiei specifice pentru *Clostridium difficile*. Medicamentele care inhibă peristaltismul nu trebuie administrate.

Convulsii

Rar, au fost raportate crize convulsive în timpul tratamentului cu carbapeneme, inclusiv meropenem (vezi pct. 4.8).

Monitorizarea funcției hepatice

Funcția hepatică trebuie monitorizată atent pe durata tratamentului cu meropenem din cauza riscului de toxicitate hepatică (afectarea funcției hepatice cu coleastă și citoliză) (vezi pct. 4.8).

Utilizarea la pacienții cu afecțiuni hepatice: în cazul pacienților cu tulburări hepatice preexistente li se va monitoriza funcția hepatică în timpul tratamentului cu meropenem. Nu este necesară nicio ajustare a dozei (vezi pct. 4.2).

Seroconversie la testul antiglobulinic direct(test Coombs)

În timpul tratamentului cu meropenem este posibilă obținerea unui rezultat pozitiv la testul Coombs direct sau indirect.

Utilizarea concomitentă cu acid valproic

/valproat de sodiu/ valpromidă nu se recomandă (vezi pct. 4.5).

Meropenem Steriscience conține sodiu.

Meropenem Steriscience 500 mg: Acest medicament conține 45 mg sodiu per flacon de 500 mg, echivalent cu 2,25% din doza zilnică maximă recomandată de OMS de 2 g de sodiu pentru un adult.

Meropenem Steriscience 1000 mg: Acest medicament conține 90 mg sodiu per flacon de 1000 mg, echivalent cu 4,5% din doza zilnică maximă recomandată de OMS de 2000 g de sodiu pentru un adult.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu au fost efectuate studii privind interacțiunile medicamentoase , altele decât probenecid. Probenecid se află în competiție cu meropenem în procesul de secreție tubulară activă și inhibă astfel excreția renală a meropenemului, având ca efect creșterea timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare și a concentrațiilor plasmatice ale meropenemului. Se recomandă precauție în cazul administrării concomitente de meropenem și probenecid.

Nu a fost studiat efectul potențial al meropenemului asupra legării la proteine sau metabolizării altor medicamente. Cu toate acestea, proporția legării la proteine este atât de mică încât nu se așteaptă apariția unor interacțiuni cu alți compuși ca urmare a acestui mecanism.

Au fost raportate scăderi ale concentrațiilor serice ale acidului valproic în cazul administrării sale concomitent cu carbapeneme, având ca rezultat o scădere de 60-100% a valorilor acidului valproic în aproximativ două zile. Datorită debutului rapid și amplitudinii scăderii, se consideră că administrarea concomitentă a acidului valproic/ valproat de sodiu/ valpromidă cu carbapeneme nu poate fi controlată și, ca urmare, trebuie evitată (vezi pct. 4.4).

Anticoagulante orale

Administrarea concomitentă a antibioticelor cu warfarină poate crește efectele anticoagulante. Există multiple raportări privind creșterea efectului anticoagulant al medicamentelor anticoagulante administrate pe cale orală, inclusiv warfarină, la pacienții tratați concomitent cu antibiotice. Riscul poate varia în funcție de infecția subiacentă, vârstă și starea generală a pacientului, astfel încât contribuția antibioticului la creșterea INR (International Normalised Ratio– raportul internațional normalizat) este dificil de evaluat. Se recomandă monitorizarea frecventă a INR pe durata și imediat după administrarea concomitentă a antibioticelor cu un anticoagulant oral.

Copii și adolescenți

Studiile

vind interacțiunile au fost efectuate doar la adulți.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcină

Datele privind utilizarea meropenemului la femeia gravidă sunt absente sau limitate. Studiile la animale nu indică efecte dăunătoare directe sau indirecte privind toxicitatea asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Ca măsură de precauție, este de preferat evitarea utilizării meropenemului în timpul sarcinii.

Alăptare

A fost raportată excreția unor cantități mici de meropenem în laptele uman. Meropenem nu trebuie administrat femeilor care alăptează, cu excepția cazului în care potențialul beneficiu pentru mamă justifică potențialul risc pentru sugar.

Fertilitate

La om nu sunt disponibile date despre meropenem privind fertilitatea. Nu au fost observate efecte adverse asupra fertilității la animale (vezi pct. 5.3.).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu au fost realizate studii privind efectul asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Totuși, atunci când conduceți autovehicule sau operați utilaje trebuie să luați în considerare dureri de cap, parestezie și convulsii care au fost raportate pentru meropenem.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

În cadrul unei analize care a inclus 4872 de pacienți cu 5026 expuneri terapeutice la meropenem, reacțiile adverse cel mai frecvent raportate au fost diaree (2,3%), erupție cutanată tranzitorie (1,4%), greață/vărsături (1,4%) și inflamație la locul injecției (1,1%). Cele mai frecvente evenimente adverse privind testele de laborator legate de utilizarea meropenemului au fost trombocitoza (1,6%) și creșterea valorilor serice ale enzimelor hepatice (1,5-4,3%).

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

În tabelul de mai jos sunt prezentate toate reacțiile adverse în funcție de clasificarea pe sisteme și organe și în funcție de frecvență: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabel 1

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție adversă
Infecții și infestări	Mai puțin frecvente	candidoză orală și vaginală
Tulburări hematologice și limfatice	Frecvente	trombocitemie
	Mai puțin frecvente	eozinofilie, trombocitopenie, leucopenie, neutropenie, agranulocitoză, anemie

		hemolitică
Tulburări ale sistemului imunitar	Mai puțin frecvente	angioedem, anafilaxie (vezi pct. 4.3 și 4.4)
Tulburări psihice	Rare	delir
Tulburări ale sistemului nervos	Frecvente	cefalee
	Mai puțin frecvente	parastezie
	Rare	convulsii (vezi pct.4.4)
Tulburări gastrointestinale	Frecvente	diaree, vărsături, greață, dureri abdominale
	Mai puțin frecvente	colită asociată tratamentului cu antibiotice (vezi pct. 4.4)
Tulburări hepatobiliare	Frecvente	creșterea valorilor serice ale transaminazelor, ale fosfatazei alcaline, ale lactat dehidrogenazei.
	Mai puțin frecvente	creșterea bilirubinemiei
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente	erupții cutanate, prurit
	Mai puțin frecvente	urticarie, necroliză epidermică toxică, sindrom Stevens Johnson, eritem polimorf.
	Cu frecvență necunoscută	reacție medicamentoasă cu eozinofilie și simptome sistemice, pustuloză (sindrom DRESS).
Tulburări renale și ale căilor urinare	Mai puțin frecvente	creștere a creatininemiei, creștere a uremiei
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Frecvente	inflamație, durere
	Mai puțin frecvente	Tromboflebită, durere la locul injectării

Copii și adolescenți

Meropenem este autorizat pentru copii cu vârsta peste 3 luni și adolescenți. Nu există dovezi de risc crescut de reacții adverse la copii și adolescenți în baza datelor disponibile. Toate rapoartele primite au fost în concordanță cu evenimente observate la populația adultă.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România:

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro.

Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Supradozajul relativ este posibil la pacienții cu insuficiență renală dacă doza nu este ajustată conform celor descrise la pct. 4.2. Experiența limitată de după punerea pe piață a medicamentului indică faptul că, dacă reacțiile adverse apar după supradozaj, ele sunt în conformitate cu profilul reacțiilor adverse descrise la pct. 4.8 și sunt, în general, ușoare și se rezolvă prin întreruperea sau reducerea dozei. Trebuie luat în considerare tratamentul simptomatic.

La pacienții cu funcție renală normală, se produce o eliminare renală rapidă. Meropenem și metabolitul său sunt eliminați prin hemodializă.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antibiotice de uz sistemic, carbapeneme, codul ATC: J01DH02

Mecanism de acțiune

Meropenem își exercită acțiunea bactericidă prin inhibarea sintezei peretelui celular bacterian al bacteriilor Gram-pozitive și Gram-negative, legându-se la proteinele care leagă penicilinele (PBPs – penicillin-binding proteins).

Efecte farmacodinamice/farmacocinetice (PK/PD)

Similar altor antibiotice beta-lactamice, s-a demonstrat că timpul în care concentrațiile meropenemului depășesc concentrațiile minime inhibitorii ($T > C_{MI}$) se corelează cel mai bine cu eficacitatea. În modelele preclinice, activitatea meropenemului a fost demonstrată când concentrațiile plasmatiche au depășit C_{MI} pentru organismul infectant pentru aproximativ 40% din intervalul de dozaj. Această țintă nu a fost stabilită clinic.

Mecanism de rezistență

Rezistența bacteriană la Meropenem Steriscience poate rezulta din: (1) scăderea permeabilității membranei externe a bacteriilor Gram-negative (datorată diminuării producției de porine) (2) reducerea afinității PBPs țintă (3) creșterea expresiei componentelor pompei de eflux și (4) producția de beta-lactamaze care pot hidroliza carbapenemele.

În Uniunea Europeană au fost raportate focare localizate de infecții determinate de bacterii rezistente la carbapeneme.

Nu există rezistență încrucișată între meropenem și alte medicamente, cum sunt chinolonele, aminoglicozidele, macrolidele sau tetraciclinele. Cu toate acestea, microorganismele pot manifesta rezistență la mai multe clase de medicamente antibacteriene când mecanismul implicat include impermeabilitate și/sau pompă (pompe) de eflux.

Valori critice

Valorile critice ale C_{MI} clinice stabilite de EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) sunt prezentate mai jos.

Valorile critice ale C_{MI} clinice stabilite de EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) pentru meropenem (2022 01 01, v 12.0)

Organism	Sensibilitate (S) (mg / L)	Rezistență (R) (mg / L)
<i>Enterobacterales (nu meningită)</i>	≤ 2	> 8
<i>Enterobacterales (meningită)</i>	≤ 2	> 2

<i>Pseudomonas</i> spp. (nu meningită), <i>P. aeruginosa</i>	≤ 2	>
<i>Pseudomonas</i> spp. (meningită), <i>P. aeruginosa</i>	≤ 2	> 2
<i>Acinetobacter</i> spp. (not meningitis)	≤ 2	> 8
<i>Acinetobacter</i> spp. (meningitis)	≤ 2	> 2
<i>Staphylococcus</i> spp.	note 1	note 1
<i>Streptococcus</i> groups A, B, C, G	note 2	note 2
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (nu meningită)	≤ 2	> 2
<i>Viridans</i> group streptococci	≤ 2	> 2
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (meningită)	≤ 0.25	> 0.25
<i>Haemophilus influenzae</i> (nu meningită)	≤ 2	> 2
<i>Haemophilus influenzae</i> (meningită)	≤ 0.25	> 0.25
<i>Moraxella. catarrhalis</i> ³	≤ 2	> 2
<i>Staphylococcus</i> spp.	note 3	note 3
<i>Neisseria meningitidis</i> ^{3,4}	≤ 0.25	> 0.25
<i>Bacteroides</i> spp. ⁵	≤ 1	> 1
<i>Prevotella</i> spp.	≤ 0.25	> 0.25
<i>Fusobacterium necrophorum</i>	≤ 0.03	> 0.03
<i>Clostridium perfringens</i>	≤ 0.125	> 0.125
<i>Cutibacterium acnes</i>	≤ 0.125	> 0.125
<i>Listeria monocytogenes</i>	≤ 0.25	> 0.25
<i>Aerococcus sanguinicola</i> și <i>urinae</i>	≤ 0.25	> 0.25
<i>Kingella kingae</i>	≤ 0.03	> 0.03
<i>Achromobacter xylosoxidans</i>	≤ 1	> 4
<i>Vibrio</i> spp.	≤ 0.5	> 0.5
<i>Bacillus</i> spp. (cu excepția <i>B. anthracis</i>)	≤ 0.25	> 0.25
<i>Burkholderia pseudomallei</i>	≤ 2	> 2
<i>Bacillus</i> spp. (cu excepția <i>B. anthracis</i>)	≤ 0.25	> 0.25
<i>Burkholderia pseudomallei</i>	≤ 2	> 2
Valori critice legate de non-specii ⁶	≤ 2	> 8

¹ Sensibilitatea stafilococilor la carbapeneme este dedusă din sensibilitatea la cefoxitină.

² Sensibilitatea grupelor de streptococi A, B, C și G la cefalosporine este dedusă din sensibilitatea la benzilpenicilină.

³ Izolatele rezistente sunt foarte rare sau nu sunt încă raportate. Rezultatul identificării și al testului de sensibilitate antimicrobiană a oricărui astfel de izolat trebuie să fie confirmat, iar izolatul trebuie trimis la un laborator de referință.

⁴Valorile critice pentru infecțiile sistemice grave cu *N. meningitidis* (meningită cu sau fără septicemie) au fost determinate numai pentru meropenem.

⁵ Unele izolate cu o CMI de 1 mg/l pot găzdui gena *cfiA*.

⁶ Aceste valori critice sunt utilizate numai atunci când nu există valori critice specifice speciei sau alte recomandări (o liniuță sau o notă) în tabelele specifice speciei. Dacă MIC este mai mare decât valoarea critică rezistentă la PK-PD, sfătuiți utilizarea agentului. Dacă MIC este mai mică sau egală cu valoarea critică sensibilă la PK-PD, sugerați că agentul poate fi utilizat cu precauție. MIC poate fi, de asemenea, raportat, deși acest lucru nu este esențial. Includeți o notă conform căreia ghidul se bazează numai pe valorile critice PK-PD și includeți doza pe care se bazează valoarea critică PK-PD.

Izolatele pot fi raportate ca rezistente fără testare anterioară.

Prevalența rezistenței dobândite poate varia în funcție de regiunea geografică și în timp pentru speciile selectate și sunt necesare informații locale despre rezistență, în special în tratamentul infecțiilor severe. Dacă este necesar, se va apela la sfaturile experților când prevalența locală a rezistenței este de așa natură încât utilitatea medicamentului este incertă, cel puțin în cazul unor tipuri de infecții.

Tabelul următor cu microorganismele enumerate este alcătuit pe baza experienței clinice și a recomandărilor terapeutice.

Specii frecvent sensibile

Aerobe Gram-pozitive

Enterococcus faecalis^s

Staphylococcus aureus (tulpinile sensibile la meticilină)[‡]

Staphylococcus sp. (tulpinile sensibile la meticilină), inclusiv *Staphylococcus epidermidis*

Streptococcus agalactiae (grup B)

Grupul *Streptococcus milleri* (*S. anginosus*, *S. constellatus* și *S. intermedius*)

Streptococcus pneumoniae

Streptococcus pyogenes (grup A)

Aerobe Gram-negative

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

Anaerobe Gram-pozitive

Clostridium perfringens

Peptoniphilus asaccharolyticus

Peptostreptococcus sp. (inclusiv *P. micros*, *P. anaerobius*, *P. magnus*)

Anaerobe Gram-negative

Bacteroides caccae

Grupul *Bacteroides fragilis* *Prevotella bivia*

Prevotella disiens

Specii în cazul cărora rezistența dobândită poate reprezenta o problemă

Aerobe Gram-pozitiv

Enterococcus faecium^{§†}

Aerobe Gram-negativ

Acinetobacter sp.

Burkholderia cepacia

Pseudomonas aeruginosa

Microorganisme natural rezistente

Aerobe Gram-negativ

Stenotrophomonas maltophilia

Legionella sp.

Alte microorganisme

Chlamydophila pneumoniae

Chlamydophila psittaci

Coxiella burnetii

Mycoplasma pneumoniae

§Specii care demonstrează sensibilitatea intermediară naturală

‡Toți stafilococii rezistenți la meticilină sunt rezistenți și la meropenem

†Rata rezistenței ≥ 50% într-una sau mai multe țări din Uniunea Europeană.

Răpciuga (morva sau glanders) și melioidoza (boala Whitmore) : utilizarea de meropenem la om se bazează pe datele de susceptibilitate ale *B.mallei* și *B. pseudomallei* *in vitro* și pe date umane limitate. Medicii care tratează aceste boli trebuie să se bazeze pe documente adoptate prin consensuri naționale și / sau internaționale în ceea ce privește tratamentul răpciugii și melioidozei.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

La subiecții sănătoși, valoarea medie a timpului de înjumătățire plasmatică este de aproximativ 1 oră; valoarea medie a volumului de distribuție este de aproximativ 0,25 l/kg (11-27 l) și valoarea medie a clearance-ului este de 287 ml/min la doza de 250 mg, scăzând până la 205 ml/min la doza de 2000 mg. Dozele de 500, 1000 și 2000 mg administrate într-o perfuzie cu durata de peste 30 minute determină valori medii ale C_{max} de aproximativ 23, 49, respectiv 115 μg/ml, iar valorile ASC corespondente au fost de 39,3, 62,3 și 153 μg.h/ml. După administrarea unei perfuzii cu durata de 5 minute, valorile C_{max} sunt de 52 și 112 μg/ml după doze de 500, respectiv 1000 mg. Administrarea de doze repetate la fiecare 8 ore subiecților cu funcție renală normală nu produce acumularea dozelor de meropenem.

Un studiu care a înrolat 12 pacienți cărora li s-a administrat după intervenția chirurgicală 1000 mg Meropenem Steriscience pentru infecțiile intra-abdominale la fiecare 8 ore, a demonstrat o C_{max} și un timp de înjumătățire plasmatică comparabile cu cele observate la subiecții normali, dar un volum de distribuție mai mare, cu o valoare de 27 l.

Distribuție

Valoarea medie a proporției de legare la proteinele plasmatice a meropenemului a fost de aproximativ 2% și a fost independentă de concentrație. După administrarea rapidă (5 minute sau mai puțin) farmacocinetica este biexponențială, aspect mult mai puțin evidențiat după o perfuzie cu durată de 30 de minute. S-a demonstrat că meropenemul pătrunde bine în multe lichide și țesuturi: inclusiv în plămâni, secreții bronșice, bilă, lichid cerebrospinal, țesuturi de la nivelul aparatului genital, la nivel cutanat, fascii, mușchi și exudate peritoneale.

Biotransformare

Meropenemul este metabolizat prin hidroliza inelului beta-lactamic, generând un metabolit inactiv din punct de vedere microbiologic. *In vitro*, meropenemul demonstrează sensibilitate redusă la hidroliză de către dehidropeptidaza-I (DHP-I) umană, comparativ cu imipenemul, nefiind necesară administrarea concomitentă a unui inhibitor de DHP-I.

Eliminare

Meropenemul este, în principal, excretat sub formă nemodificată pe cale renală; aproximativ 70% (50- 75%) din doză se excretă nemodificată în decurs de 12 ore. Un surplus de 28% este recuperat ca metabolit inactiv din punct de vedere microbiologic. În materiile fecale s-a regăsit numai aproximativ 2% din doză. Clearance-ul renal măsurat și efectul probenecidului arată că meropenemul este supus atât filtrării, cât și secreției tubulare.

Insuficiență renală

Insuficiența renală rezultă din valorile plasmatice mai mari ale ASC și un timp de înjumătățire plasmatică mai lung demonstrate pentru meropenem. Au existat creșteri ale ASC de 2,4 ori la pacienții cu insuficiență moderată (ClCr 33-74 ml/min), de 5 ori în cazul insuficienței severe (ClCr 4-23 ml/min) și de 10 ori la pacienții hemodializați (ClCr <2 ml/min), comparativ cu subiecții sănătoși (ClCr >80 ml/min). ASC a metabolizilor inactivi din punct de vedere microbiologic cu inel deschis a fost, de asemenea, considerabil crescută la pacienții cu insuficiență renală. Se recomandă ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală moderată și severă (vezi pct. 4.2).

Meropenemul este eliminat prin hemodializă, în timpul hemodializei clearance-ul fiind de aproximativ 4 ori mai mare decât la pacienții cu anurie.

Insuficiență hepatică

Un studiu care a înrolat pacienți cu ciroză alcoolică nu a arătat niciun efect al afecțiunii hepatice asupra farmacocineticii meropenemului după doze repetate.

Pacienți adulți

Studiile cu privire la farmacocinetică efectuate la pacienți nu au demonstrat diferențe semnificative de farmacocinetică față de subiecții sănătoși cu funcție renală echivalentă. Un model populațional elaborat pe baza datelor provenite de la 79 de pacienți cu infecții intra-abdominale sau pneumonie a arătat că volumul central este dependent de greutate și clearance-ul dependent de clearance-ul creatininei și de vârstă.

Copii și adolescenți

Farmacocinetica la sugari și copii cu infecții tratați cu doze de 10, 20 și 40 mg/kg a evidențiat valori ale C_{max} aproximativ echivalente cu cele observate la adulți după administrarea unor doze de 500, 1000, respectiv 2000 mg. Comparatia a demonstrat parametri farmacocinetici consecvenți între doze și timpi de înjumătățire plasmatică similari cu cei observați la adulți, cu excepția celor mai tineri subiecți (<6 luni t_{1/2} 1,6 ore). Valorile medii ale clearance-ului meropenemului au fost de 5,8 ml/min/kg (6-12 ani), 6,2 ml/min/kg (2-5 ani), 5,3 ml/min/kg (6-23 luni) și 4,3 ml/min/kg (2-5 luni). Aproximativ 60% din doză este excretată în urină după 12 ore, alte 12% fiind excretate sub forma metabolitului.

Concentrațiile meropenemului în LCR la copiii cu meningită sunt de aproximativ 20% din valorile plasmatiche concomitente, deși există variații inter-individuale semnificative.

Farmacocinetica meropenemului la nou-născuții care necesită tratament antiinfecțios a demonstrat valori mai mari ale clearance-ului la nou-născuții cu vârstă cronologică sau gestațională mai mare, cu o medie generală a timpului de înjumătățire plasmatică de 2,9 ore. Simularea Monte Carlo bazată pe un model populațional PK a demonstrat că o schemă de administrare de 20 mg/kg la 8 ore a dus la obținerea a $T > C_{MI}$ de 60% pentru *P. aeruginosa* pentru 95% dintre prematuri și 91% dintre copiii născuți la termen.

Vârstnici

Studiile cu privire la farmacocinetica la subiecți vârstnici sănătoși (cu vârsta de 65-80 ani) au demonstrat o reducere a clearance-ului plasmatic care s-a corelat cu o reducere legată de vârstă a clearance-ului creatininei și o reducere mai mică a clearance-ului non-renal. Nu este necesară o ajustare a dozei la pacienții vârstnici, cu excepția celor cu insuficiență renală moderată până la severă (vezi pct. 4.2).

5.3 Date preclinice de siguranță

Studiile la animale indică faptul că meropenemul este bine tolerat la nivel renal. Dovezile histologice ale leziunilor tubulare renale au fost observate numai la șoareci și câini, la doze de 2000 mg/kg și mai mari, după o singură administrare și la maimuțe la doze de 500 mg/kg într-un studiu cu durată de 7 zile.

Meropenemul este, în general, bine tolerat la nivelul sistemului nervos central. Efectele au fost observate în studiile privind toxicitatea după administrarea unei doze unice la rozătoare la doze mai mari de 1000 mg/kg.

DL50 al meropenemului administrat intravenos la rozătoare este mai mare de 2000 mg/kg.

În studii cu doze repetate și cu durata de până la 6 luni, au fost observate numai efecte minore, inclusiv o scădere a parametrilor eritrocitari la câini.

Nu au existat dovezi de potențial mutagen într-o baterie de teste convenționale și nici dovezi de toxicitate asupra funcției de reproducere sau de potențial teratogen în studiile efectuate la șobolan cu doze de până la 750 mg/kg și la maimuțe cu doze de până la 360 mg/kg.

Nu au existat dovezi de creștere a sensibilității la meropenem la pui, comparativ cu animalele adulte. Formula pentru administrare intravenoasă a fost bine tolerată în studiile efectuate la animale.

În studiile efectuate la animale, singurul metabolit al meropenemului a avut un profil de toxicitate similar.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Carbonat de sodiu steril

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

După reconstituire:

Administrare intravenoasă în bolus

Stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării pentru o soluție preparată pentru injectare în bolus a fost demonstrată timp de 3 ore la 25 °C sau 6 ore în condiții de depozitare la frigider (2-8 °C).

Din punct de vedere microbiologic, cu excepția cazului în care metoda de reconstituire exclude riscul de contaminare microbiologică, produsul trebuie utilizat imediat.

Dacă nu este utilizat imediat, timpul și condițiile de depozitare în timpul utilizării sunt responsabilitatea utilizatorului.

Administrarea intravenoasă aperfuziei

Stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării a unei soluții preparate pentru perfuzie folosind soluție de clorură de sodiu 0,9% (9 mg/ml) a fost demonstrată timp de 3 ore la 25 °C sau 24 de ore în condiții de depozitare la frigider (2-8 °C) .

Din punct de vedere microbiologic, cu excepția cazului în care metoda de reconstituire exclude riscul de contaminare microbiologică, medicamentul trebuie utilizat imediat.

Dacă nu este utilizat imediat, timpul și condițiile de depozitare în timpul utilizării sunt responsabilitatea utilizatorului.

Soluția reconstituită de Meropenem Steriscience în soluție de glucoză (dextroză) 5% (50 mg/ml) trebuie utilizată imediat.

Nu congelați soluția reconstituită.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Pentru condiții de păstrare a medicamentului după reconstituire, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Meropenem Steriscience 500 mg pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă

Flacon din sticlă cu dop din cauciuc bromobutilic prevăzut cu sigiliu din aluminiu și capac din plastic albastru deschis.

Meropenem Steriscience 1000 mg pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă

Flacon din sticlă cu dop din cauciuc bromobutilic cu sigiliu din aluminiu și capac din plastic roșu.

Medicamentul este furnizat în ambalaje de 1 sau 10 flacoane. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Administrare injectabilă

Meropenem Steriscience destinat administrării injectabile intravenoase în bolus trebuie reconstituit cu apă pentru preparate injectabile, sterilă. O soluție pentru injectare în bolus este preparată prin dizolvarea medicamentului Meropenem Steriscience în apă pentru preparate injectabile, sterilă până la o concentrație finală de 50 mg/ml.

Perfuzare

Pentru administrare prin perfuzare intravenoasă, flaconul de Meropenem Steriscience poate fi reconstituit direct cu soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 0,9% (9 mg/ml) sau glucoză 5% (dextroză) (50 mg/ml). O soluție perfuzabilă este preparată prin dizolvarea medicamentului Meropenem Steriscience fie în soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), fie în soluție perfuzabilă de glucoză (dextroză) 50 mg/ml (5%) la o concentrație finală de 1 la 20 mg/ml.

Fiecare flacon este pentru o singură utilizare..

Pentru prepararea și administrarea soluției trebuie utilizate tehnici aseptice standard.

Soluția trebuie agitată înainte de utilizare.

Soluția trebuie inspectată vizual pentru particule și pierderii culorii înainte de utilizare. Trebuie utilizate numai soluții incolore, până la galbenă, fără particule.

Soluția are un pH cuprins între 7,3 și 8,3.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu cerințele locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Steriscience B.V.
Kingsfordweg 00151
1043GR Amsterdam
Olanda

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

14539/2022/01-02
14540/2022/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Iulie 2022

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iulie 2022