

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Meropenem Kalceks 500 mg pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă
Meropenem Kalceks 1 g pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Meropenem Kalceks 500 mg

Fiecare flacon conține meropenem trihidrat echivalent cu meropenem 500 mg.

Meropenem Kalceks 1 g

Fiecare flacon conține meropenem trihidrat echivalent cu meropenem 1000 mg.

Excipient cu efect cunoscut

Meropenem Kalceks 500 mg: Fiecare flacon conține aproximativ 45 mg de sodiu (sub formă de carbonat de sodiu).

Meropenem Kalceks 1 g: Fiecare flacon conține aproximativ 90 mg de sodiu (sub formă de carbonat de sodiu).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă.
Pulbere albă până la galben deschis.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Meropenem Kalceks este indicat pentru tratamentul următoarelor infecții la adulți și copii cu vârsta peste 3 luni (vezi pct. 4.4 și 5.1):

- Pneumonie severă, inclusiv pneumonie de ventilație și pneumonie nosocomială
- Infecții bronhopulmonare în fibroza chistică
- Infecții complicate ale tractului urinar
- Infecții intra-abdominale complicate
- Infecții intra- și postpartum
- Infecții complicate ale pielii și ale țesuturilor moi
- Meningită bacteriană acută

Meropenem Kalceks poate fi utilizat în tratamentul pacienților neutropenici cu febră care se suspectează a fi datorată unei infecții bacteriene.

Tratamentul pacienților cu bacteriemie care apare în asociere cu, sau care este suspectată a fi asociată cu oricare dintre infecțiile enumerate mai sus.

Trebuie luate în considerare îndrumările oficiale privind utilizarea adecvată a medicamentelor.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Tabelele de mai jos oferă recomandări generale pentru dozare.

Doza de meropenem administrată și durata tratamentului trebuie să țină cont de tipul de infecție care trebuie tratată, inclusiv de severitatea acesteia și de răspunsul clinic.

O doză de până la 2 g 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 particular atunci când se tratează anumite tipuri de infecții, cum ar fi infecțiile cauzate de specii bacteriene mai puțin sensibile (precum *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* sau *Acinetobacter* spp.) sau infecții foarte severe.

Sunt necesare considerații suplimentare pentru dozare atunci când se tratează pacienții cu insuficiență renală (vezi Tabelul 2 de mai jos).

Adulți și adolescenți

Tabelul 1 Recomandări generale privind dozele

Infecție	Doza de administrat la fiecare 8 ore
Pneumonie severă, inclusiv pneumonie de ventilație și pneumonie nosocomială	500 mg sau 1 g
Infecții bronho-pulmonare în fibroza chistică	2 g
Infecții complicate ale tractului urinar	500 mg sau 1 g
Infecții intra-abdominale complicate	500 mg sau 1 g
Infecții intra- și postpartum	500 mg sau 1 g
Infecții complicate ale pielii și ale țesuturilor moi	500 mg sau 1 g
Meningită bacteriană acută	2 g
Tratamentul pacienților neutropenici febrili	1 g

Meropenemul se administrează de obicei prin perfuzie intravenoasă timp de aproximativ 15 până la 30 minute (vezi pct. 6.2, 6.3 și 6.6).

Alternativ, se pot administra doze de până la 1 g sub formă de injecție intravenoasă în bolus timp de aproximativ 5 minute. Există date limitate de siguranță disponibile pentru a susține administrarea unei doze de 2 g la adulți sub formă de injecție intravenoasă în bolus.

Insuficiență renală

Doza pentru adulți și adolescenți trebuie ajustată atunci când clearance-ul creatininei este mai mic de 51 ml/minut, după cum se arată mai jos. Există date limitate pentru a susține aplicarea acestor ajustări ale dozei pentru o doză unitară de 2 g.

Tabelul 2 Recomandări de doză pentru pacienții cu insuficiență renală

Clearance-ul creatininei (ml/minut)	Doză (pe baza "unității de dozaj"* de 500 mg sau 1 g sau 2 g, vezi tabelul de mai sus)	Frecvență
26-50	o unitate de doză	la fiecare 12 ore
10-25	o jumătate de unitate de doză	la fiecare 12 ore
<10	o jumătate de unitate de doză	la fiecare 24 ore

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

Nu există recomandări de doze stabilite pentru pacienții care primesc dializă peritoneală.

Insuficiență hepatică

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

Pacienți vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei pentru vârstnicii cu funcție renală normală sau cu valori ale clearance-ului creatininei peste 50 ml/minut.

Copii și adolescenți

Copii cu vârsta sub 3 luni

Siguranța și eficacitatea meropenemului la copiii cu vârsta sub 3 luni nu au fost stabilite și nu a fost identificat regimul optim de dozare. Cu toate acestea, datele farmacocinetice limitate sugerează că 20 mg/kg la fiecare 8 ore poate fi un regim adecvat (vezi pct. 5.2).

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

Regimurile de doze recomandate sunt prezentate în Tabelul 3 de mai jos:

Tabelul 3 **Recomandări privind dozele pentru copiii cu vârsta cuprinsă între 3 luni și 11 ani și până la 50 kg greutate corporală**

Infecție	Doza de administrat la fiecare 8 ore
Pneumonie severă, inclusiv pneumonie de ventilație și pneumonie nosocomială	10 sau 20 mg/kg
Infecții bronho-pulmonare în fibroza chistică	40 mg/kg
Infecții complicate ale tractului urinar	10 sau 20 mg/kg
Infecții intra-abdominale complicate	10 sau 20 mg/kg
Infecții complicate ale pielii și ale țesuturilor moi	10 sau 20 mg/kg
Meningită bacteriană acută	40 mg/kg
Tratamentul pacienților neutropenici febrili	20 mg/kg

Copii peste 50 kg greutate corporală

Trebuie administrată doza pentru adulți.

Nu există experiență la copiii cu insuficiență renală.

Mod de administrare

Meropenemul se administrează de obicei prin perfuzie intravenoasă timp de aproximativ 15 până la 30 minute (vezi pct. 6.2, 6.3 și 6.6). Alternativ, se pot administra doze de meropenem de până la 20 mg/kg sub formă de bolus intravenos timp de aproximativ 5 minute. Există date limitate de siguranță disponibile pentru a susține administrarea unei doze de 40 mg/kg la copii sub formă de injecție intravenoasă în bolus.

Pentru instrucțiuni privind reconstituirea/diluarea 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 orice alt medicament antibacterian carbapenem.

Hipersensibilitate severă (de exemplu, reacție anafilactică, reacție cutanată severă) la orice alt tip de medicament antibacterian beta-lactamic (de exemplu, peniciline sau cefalosporine).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Selectarea meropenemului pentru a trata un pacient individual ar trebui să țină cont de oportunitatea utilizării unui medicament antibacterian carbapenem pe baza unor factori precum severitatea infecției, prevalența rezistenței la alte medicamente antibacteriene adecvate și riscul de a selecta bacterii rezistente la carbapenem.

Enterobacteriaceae, Pseudomonas aeruginosa și Acinetobacter spp. rezistență

Rezistența la peneme a *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* și *Acinetobacter* spp. variază în Uniunea Europeană. Medicii prescripitori sunt sfătuiți să ia în considerare prevalența locală a rezistenței acestor bacterii la penem.

Reacții de hipersensibilitate

Ca și în cazul tuturor antibioticelor beta-lactamice, au fost raportate reacții de hipersensibilitate grave și uneori letale (vezi pct. 4.3 și 4.8).

Pacienții care au antecedente de hipersensibilitate la carbapeneme, peniciline sau alte antibiotice beta-lactamice pot fi, de asemenea, hipersensibili la meropenem. Înainte de a începe terapia cu meropenem, trebuie efectuată o investigație atentă cu privire la reacțiile anterioare de hipersensibilitate la antibioticele betalactamice.

Dacă apare o reacție alergică severă, medicamentul trebuie întrerupt și trebuie luate măsurile adecvate. Reacțiile adverse cutanate severe (RACS), cum ar fi sindromul Stevens-Johnson (SJS), necroliza epidermică toxică (NET), reacția medicamentoasă cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS), eritemul polimorf (EP) 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 cu antibiotice

Colita asociată antibioticelor și colita pseudomembranoasă au fost raportate în asociere cu aproape toate medicamentele antibacteriene, inclusiv meropenem, și pot varia ca severitate de la ușoară la amenințătoare pentru viață. Prin urmare, este important să se ia în considerare acest diagnostic la pacienții care prezintă diaree în timpul sau ulterior administrării de meropenem (vezi pct. 4.8). Trebuie luată în considerare întreruperea terapiei cu meropenem și administrarea unui tratament specific pentru *Clostridioides difficile*. Nu trebuie administrate medicamente care inhibă peristaltismul.

Convulsii

Au fost raportate rar convulsii în timpul tratamentului cu carbapeneme, inclusiv meropenem (vezi pct. 4.8).

Monitorizarea funcției hepatice

Funcția hepatică trebuie monitorizată îndeaproape în timpul tratamentului cu meropenem din cauza riscului de toxicitate hepatică (disfuncție hepatică cu colestază și citoliză) (vezi pct. 4.8).

Utilizare la pacienții cu afecțiuni hepatice: pacienții cu afecțiuni hepatice preexistente trebuie monitorizați în timpul tratamentului cu meropenem. Nu este necesară ajustarea dozei (vezi pct. 4.2).

Testul antiglobulinei direct (testul Coombs) seroconversie

În timpul tratamentului cu meropenem se poate dezvolta un test Coombs pozitiv, direct sau indirect.

Utilizare concomitentă cu acid valproic/valproat de sodiu/valpromidă

Utilizarea concomitentă de meropenem și acid valproic/valproat de sodiu/valpromidă nu este recomandată (vezi pct. 4.5).

Excipienți

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

Meropenem Kalceks 1 g: Acest medicament conține aproximativ 90 mg de sodiu per flacon, echivalent cu 4,5 % din doza maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu au fost efectuate studii specifice de interacțiune cu medicamente, altele decât probenecid. Probenecidul concurează cu meropenem pentru secreția tubulară activă și astfel inhibă excreția renală a meropenemului cu efect de creștere a timpului de înjumătățire prin eliminare și a concentrației plasmatice a meropenemului. Este necesară prudență dacă probenecidul este administrat concomitent cu meropenem.

Efectul potențial al meropenemului asupra legării proteinelor altor medicamente sau asupra metabolismului nu a fost studiat. Cu toate acestea, legarea de proteine este atât de scăzută încât nu ar fi de așteptat nicio interacțiune cu alți compuși pe baza acestui mecanism.

Au fost raportate scăderi ale concentrațiilor sanguine de acid valproic atunci când acesta este administrat concomitent cu agenți carbapenem, ceea ce duce la o scădere cu 60-100 % a nivelurilor de acid valproic în aproximativ două zile. Datorită debutului rapid și amplitudinii scăderii, administrarea concomitentă de acid valproic/valproat de sodiu/valpromidă cu medicamente de tip carbapenem nu este considerată a fi gestionabilă și, prin urmare, trebuie evitată (vezi pct. 4.4).

Anticoagulante orale

Administrarea simultană de antibiotice cu warfarină poate crește efectele anticoagulante ale acesteia. Au existat multe raportări de creștere a efectelor anticoagulante ale medicamentelor anticoagulante administrați oral, inclusiv warfarină la pacienții cărora li se administrează concomitent medicamente antibacteriene. Riscul poate varia în funcție de infecția de bază, vârsta și starea generală a pacientului, astfel încât contribuția antibioticului la creșterea INR (raportul internațional normalizat) este dificil de evaluat. Se recomandă ca INR să fie monitorizat frecvent în timpul și la scurt timp după administrarea concomitentă a antibioticelor cu un medicament anticoagulant oral.

Copii și adolescenți

Studiile de interacțiune au fost efectuate numai la adulți.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date sau există o cantitate limitată de date privind utilizarea meropenemului la femeile gravide.

Studiile la animale nu indică efecte dăunătoare directe sau indirecte în ceea ce privește toxicitatea asupra reproducerii (vezi pct. 5.3). Ca măsură de precauție, este de preferat să se evite utilizarea meropenemului în timpul sarcinii.

Alăptarea

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.

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

Nu au fost efectuate studii privind efectul asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Cu toate acestea, atunci când conduceți vehicule sau folosiți utilaje, trebuie luat în considerare faptul că pentru meropenem au fost raportate dureri de cap, parestezii și convulsii.

4.8 Reacții adverse

Într-o analiză a 4872 pacienți cu 5026 expuneri la tratament cu meropenem, reacțiile adverse legate de meropenem cel mai frecvent raportate au fost diaree (2,3 %), erupții cutanate (1,4 %), greață/vărsături (1,4 %) și inflamația la locul injectării (1,1 %). Cele mai frecvent raportate evenimente adverse de laborator legate de meropenem au fost trombocitoza (1,6 %) și creșterea enzimelor hepatice (1,5-4,3 %).

Lista tabelată a reacțiilor adverse

În tabelul de mai jos, sunt prezentate în conformitate cu sistemul de clasificare pe aparate, sisteme și organe și convenția de frecvență MedDRA: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$), foarte rare ($< 1/10\ 000$), 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 4 Reacții adverse

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Eveniment
Infecții și infestări	Mai puțin frecvente	Candidoza orală și vaginală
Tulburări hematologice și limfatică	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	Parestezie
	Rare	Convulsii (vezi pct. 4.4)
Tulburări gastro-intestinale	Frecvente	Diaree, vărsături, greață, dureri abdominale
	Mai puțin frecvente	Colită asociată cu antibiotice (vezi pct. 4.4)
Tulburări hepatobiliare	Frecvente	Creșterea transaminazelor, creșterea fosfatazei alcaline sanguine, creșterea lactat dehidrogenazei sanguine
	Mai puțin frecvente	Creșterea bilirubinei sanguine
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente	Eczemă, prurit
	Mai puțin frecvente	Urticarie, necroliză epidermică toxică, sindrom Stevens-Johnson, eritem polimorf (vezi pct. 4.4)
	Cu frecvență necunoscută	Reacție medicamentoasă cu eozinofilie și simptome sistemice (sindrom DRESS), pustuloză exantematoasă acută generalizată (vezi pct. 4.4)
Tulburări renale și ale căilor urinare	Mai puțin frecvente	Creșterea creatininei sanguine, creșterea ureei sanguine
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 copiii cu vârsta peste 3 luni. Pe baza datelor limitate disponibile, nu există dovezi ale unui risc crescut de apariție a oricărei reacții adverse la medicamente la copii. Toate rapoartele primite au fost în concordanță cu evenimentele 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 la Agenția Națională 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 poate fi posibil la pacienții cu insuficiență renală dacă doza nu este ajustată așa cum este descris la pct. 4.2. Experiența limitată după punerea pe piață indică faptul că, dacă apar reacții adverse în urma supradozajului, acestea sunt în concordanță cu profilul de reacții adverse descrise la pct. 4.8, sunt în general ușoare ca severitate și se rezolvă la întrerupere sau la reducerea dozei. Trebuie luate în considerare tratamente simptomatice.

La persoanele cu funcție renală normală, va avea loc o eliminare renală rapidă (vezi pct. 5.2). Hemodializa va elimina meropenemul și metabolitul acestuia.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

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

Mecanism de acțiune

Meropenemul își exercită activitatea bactericidă prin inhibarea sintezei peretelui celular bacterian în bacteriile Gram-pozitive și Gram-negative prin legarea de proteinele care leagă penicilina (penicillin-binding proteins, PBP).

Relația farmacocinetică/farmacodinamică (FC/FD).

Similar altor medicamente antibacteriene beta-lactamice, s-a dovedit că timpul în care concentrațiile de meropenem depășesc CMI ($T > CMI$) se corelează cel mai bine cu eficacitatea. În modelele preclinice, meropenemul a demonstrat activitate atunci când concentrațiile plasmatiche au depășit CMI ale organismelor infectante pentru aproximativ 40 % din intervalul de dozare. Această țintă nu a fost stabilită clinic.

Mecanismul de rezistență

Rezistența bacteriană la meropenem poate rezulta din:

- (1) scăderea permeabilității membranei exterioare a bacteriilor Gram-negative (din cauza producției reduse de porine);
- (2) afinitate redusă a PBP-urilor țintă;
- (3) expresie crescută a componentelor pompei de eflux;
- (4) producerea de beta-lactamaze care pot hidroliza carbapenemele.

În Uniunea Europeană au fost raportate grupuri localizate de infecții din cauza bacteriilor rezistente la carbapenem.

Nu există rezistență încrucișată bazată pe țintă între meropenem și medicamentele din clasele

chinolone, aminoglicozide, macrolide și tetraciline. Cu toate acestea, bacteriile pot prezenta rezistență la mai mult de o clasă de medicamente antibacteriene atunci când mecanismul implicat include impermeabilitatea și/sau o pompă(e) de eflux.

Valori critice

Valorile critice ale CMI clinice stabilite de EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) sunt prezentate în Tabelul 5.

Tabelul 5 Valori critice ale CMI clinice stabilite de EUCAST pentru meropenem (2022-01-01, v 12.0)

Organism	Sensibil (S) (mg/l)	Rezistent (R) (mg/l)
<i>Enterobacterales</i> (alta decât meningită)	≤ 2	> 8
<i>Enterobacterales</i> (meningită)	≤ 2	> 2
<i>Pseudomonas</i> spp., <i>P. aeruginosa</i> (alta decât meningită)	≤ 2	> 8
<i>P. aeruginosa</i> (meningită)	≤ 2	> 2
<i>Acinetobacter</i> spp. (alta decât meningită)	≤ 2	> 8
<i>Acinetobacter</i> spp. (meningită)	≤ 2	> 2
<i>Staphylococcus</i> spp.	nota ¹	nota ¹
<i>Enterococcus</i> spp.	--	--
<i>Streptococcus</i> grupele A, B, C, G	nota ²	nota ²
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (alta decât meningită)	≤ 2	> 2
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (meningită)	≤ 0,25	> 0,25
<i>Viridans</i> group streptococci	≤ 2	> 2
<i>Haemophilus influenzae</i> (alta decât meningită)	≤ 2	> 2
<i>Haemophilus influenzae</i> (meningită)	≤ 0,25	> 0,25
<i>Moraxella catarrhalis</i> ³	≤ 2	> 2
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	dovezi insuficiente	dovezi insuficiente
<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
Puncte de referință independente de specie	≤ 2	> 8

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

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

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

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

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

-- = Testarea de sensibilitate nu este recomandată deoarece specia este o țintă slabă pentru terapia cu medicamentul. Izolatele pot fi raportate ca R fără testare prealabilă.

Prevalența formelor de rezistență dobândită poate varia geografic și în timp pentru speciile selectate, iar informațiile locale despre rezistență sunt de dorit, în special atunci când se tratează infecții severe. Dacă este necesar, ar trebui solicitat sfatul unui expert atunci când prevalența locală a rezistenței este de așa natură încât utilitatea agentului în cel puțin unele tipuri de infecții este discutabilă.

Următorul tabel cu agenți patogeni enumerați este derivat din experiența clinică și ghidurile terapeutice.

Specii frecvent sensibile

Aerobi gram-pozitivi

Enterococcus faecalis^s

Staphylococcus aureus (sensibil la meticilină)^t

Specii de *Staphylococcus* (sensibile la meticilină), inclusiv *Staphylococcus epidermidis*

Streptococcus agalactiae (Grupa B)

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

Streptococcus pneumoniae

Streptococcus pyogenes (Grupa 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-pozitivi

Clostridium perfringens

Peptoniphilus asaccharolyticus

Specii de *Peptostreptococcus* (inclusiv *P. micros*, *P. anaerobius*, *P. magnus*)

Anaerobi gram-negativi

Bacteroides caccae

Grupul *Bacteroides fragilis*

Prevotella bivia

Prevotella disiens

Specii pentru care rezistența dobândită poate fi o problemă

Aerobi gram-pozitivi

Enterococcus faecium^{s†}

Aerobi gram-negativi
Specia *Acinetobacter*
Burkholderia cepacia
Pseudomonas aeruginosa

Organisme inerent rezistente

Aerobi gram-negativi
Stenotrophomonas maltophilia
Specia *Legionella*

Alte microorganisme
Chlamydophila pneumoniae
Chlamydophila psittaci
Coxiella burnetii
Mycoplasma pneumoniae

§ Specii care prezintă sensibilitate intermediară naturală

ε Toți stafilococii rezistenți la metilicilină sunt rezistenți la meropenem

† Rata de rezistență ≥ 50 % în una sau mai multe țări din UE

Morva și melioidoză: utilizarea meropenemului la om se bazează pe studiile de sensibilitate asupra *B. mallei* și *B. pseudomallei* *in vitro* precum și pe date umane limitate. Medicii curanți ar trebui să se ghideze după documentele de consens național și/sau internațional cu privire la tratamentul morvei și melioidozei.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

La subiecții sănătoși, timpul mediu de înjumătățire plasmatică este de aproximativ 1 oră; volumul mediu de distribuție este de aproximativ 0,25 l/kg (11-27 litri), iar clearance-ul mediu este de 287 ml/minut la 250 mg, ajungând la 205 ml/minut la 2 g. Dozele de 500, 1000 și 2000 mg doze perfuzate timp de 30 de minute dau valori medii ale C_{max} de aproximativ 23, 49 și, respectiv, 115 μg/ml, valorile corespunzătoare ASC au fost de 39,3, 62,3 și 153 μg.h/ml. După perfuzie timp de 5 minute, valorile C_{max} sunt de 52 și 112 μg/ml după doze de 500 și, respectiv, 1000 mg. Când se administrează doze multiple la 8 ore la subiecții cu funcție renală normală, nu are loc acumularea de meropenem.

Un studiu pe 12 pacienți tratați cu meropenem 1000 mg la 8 ore post-chirurgical pentru infecții intra-abdominale a arătat o C_{max} și un timp de înjumătățire similare cu subiecții normali, dar un volum de distribuție mai mare de 27 litri.

Distribuție

Legarea medie a meropenemului de proteinele plasmatică a fost de aproximativ 2 % și a fost independentă de concentrație. După administrare rapidă (5 minute sau mai puțin), farmacocinetica este biexponențială, dar acest lucru este mult mai puțin evident după 30 de minute de perfuzie. S-a demonstrat că meropenemul pătrunde bine în mai multe fluide și țesuturi corporale: inclusiv plămâni, secreții bronșice, bilă, lichid cefalorahidian, țesuturi ginecologice, piele, fascie, mușchi și exsudate peritoneale.

Biotransformare

Meropenemul este metabolizat prin hidroliza inelului beta-lactamic, generând un metabolit microbiologic inactiv. Meropenemul *in vitro* prezintă o susceptibilitate redusă la hidroliză de către dehidropeptidaza-I umană (DHP-I) în comparație cu imipenem și nu există nicio cerință de a administra concomitent un inhibitor de DHP-I.

Eliminare

Meropenemul este excretat în principal nemodificat de către rinichi; aproximativ 70 % (50-75 %) din

doză este excretată nemodificată în decurs de 12 ore. Încă 28 % sunt recuperați ca metabolit microbiologic inactiv. Eliminarea fecale reprezintă doar aproximativ 2 % din doză. Clearance-ul renal măsurat și efectul probenecidului arată că meropenemul suferă atât filtrare, cât și secreție tubulară.

Insuficiență renală

Insuficiența renală are ca rezultat o ASC plasmatică mai mare și un timp de înjumătățire mai mare pentru meropenem. Au existat creșteri ale ASC de 2,4 ori la pacienții cu insuficiență moderată (CrCL 33-74 ml/minut) de 5 ori la afectarea severă (CrCL 4-23 ml/minut) și de 10 ori la pacienții cu hemodializă (CrCL <2 ml/minut) în comparație cu subiecții sănătoși (CrCL >80 ml/minut). ASC a metabolitului cu inel deschis, microbiologic inactiv a fost, de asemenea, crescută considerabil 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, clearance-ul în timpul hemodializei fiind de aproximativ 4 ori mai mare decât la pacienții anurici.

Insuficiență hepatică

Un studiu la pacienții cu ciroză alcoolică nu a evidențiat niciun efect al bolii hepatice asupra farmacocineticii meropenemului după doze repetate.

Pacienți adulți

Studiile farmacocinetice efectuate la pacienți nu au arătat diferențe farmacocinetice semnificative față de subiecții sănătoși cu funcție renală echivalentă. Un model de populație dezvoltat pe baza datelor la 79 pacienți cu infecție intraabdominală sau pneumonie, a arătat o dependență a volumului central de greutate și clearance-ul de clearance-ul creatininei și de vârstă.

Copii și Adolescenți

Farmacocinetica la sugari și copii cu infecție la doze de 10, 20 și 40 mg/kg a arătat valori C_{max} aproximative cu cele la adulți după doze de 500, 1000 și, respectiv, 2000 mg. Comparația a arătat o farmacocinetică consistentă între doze și timpi de înjumătățire similară cu cele observate la adulți la toți subiecții, cu excepția celor mai tineri (<6 luni $t_{1/2}$ 1,6 ore). Valorile medii ale clearance-ului meropenemului au fost 5,8 ml/min/kg (6-12 ani), 6,2 ml/minut/kg (2-5 ani), 5,3 ml/minut/kg (6-23 luni) și 4,3 ml/minut/kg (2-5 luni). Aproximativ 60 % din doză este excretată în urină timp de 12 ore sub formă de meropenem, cu încă 12 % ca metabolit. Concentrațiile de meropenem în LCR la copiii cu meningită reprezintă aproximativ 20 % din nivelurile plasmatiche concomitente, deși există o variabilitate interindividuală semnificativă.

Farmacocinetica meropenemului la nou-născuții care necesită tratament antiinfecțios a arătat un clearance mai mare la nou-născuții cu o vârstă cronologică sau de gestație mai mare, cu un timp de înjumătățire mediu general de 2,9 ore. Simularea Monte Carlo bazată pe un model PK populațional a arătat că un regim de doză de 20 mg/kg la 8 ore a atins 60 % $T > CMI$ pentru *P. aeruginosa* la 95 % dintre prematuri și 91 % dintre nou-născuții la termen.

Vârstnici

Studiile farmacocinetice la subiecți vârstnici sănătoși (65-80 ani) au arătat o reducere a clearance-ului plasmatic, care s-a corelat cu reducerea asociată cu vârsta a clearance-ului creatininei și o reducere mai mică a clearance-ului non-renal. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici, cu excepția cazurilor de 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 de rinichi. Dovezi histologice ale leziunilor tubulare renale au fost observate la șoareci și câini numai la doze de 2000 mg/kg și peste după o singură administrare sau mai mult și la maimuțe la 500 mg/kg într-un studiu de 7 zile.

Meropenemul este în general bine tolerat de sistemul nervos central. Efectele au fost observate în studiile de toxicitate acută la rozătoare la doze care depășesc 1000 mg/kg. DL_{50} intravenos a meropenemului la rozătoare este mai mare de 2000 mg/kg.

În studiile de toxicitate cu doze repetate, cu o durată de până la 6 luni, s-au observat doar efecte minore, inclusiv o scădere a parametrilor eritrocitelor la câini.

Nu au existat dovezi de potențial mutagen într-o baterie de testare convențională și nicio dovadă de toxicitate pentru reproducere, inclusiv potențial teratogen în studiile efectuate la șobolan cu până la 750 mg/kg și la maimuță cu până la 360 mg/kg.

Nu a existat nicio dovadă de sensibilitate crescută la meropenem la tineri comparativ cu animalele adulte. Formularea intravenoasă a fost bine tolerată în studiile în model animal.

Singurul metabolit al meropenemului a avut un profil similar de toxicitate în studiile în model animal.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Carbonat de sodiu

6.2 Incompatibilități

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

6.3 Perioada de valabilitate

4 ani

Injecție intravenoasă în bolus

Soluțiile reconstituite pentru injectare intravenoasă trebuie utilizate imediat. Intervalul de timp dintre începutul reconstituirii și sfârșitul injecției intravenoase nu trebuie să depășească o oră.

Perfuzie intravenoasă

Soluția reconstituită trebuie diluată imediat după reconstituire. Intervalul de timp dintre începutul reconstituirii și sfârșitul perfuziei intravenoase nu trebuie să depășească o oră.

Nu congelați soluția reconstituită.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Pentru condiții de păstrare ale medicamentului după reconstituirea/diluarea, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon de sticlă transparentă cu dop din cauciuc bromobutlic cu sigiliu din aluminiu și capac detașabil din plastic violet (500 mg)/gri (1 g). Flacoanele sunt ambalate în cutii.

Mărimi de ambalaj : 1 sau 10 flacoane.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și manipulare

Fiecare flacon este pentru o singură utilizare.

Pentru prepararea și administrarea soluției trebuie utilizate tehnici aseptice standard.

Injecție intravenoasă în bolus

Meropenemul care trebuie utilizat pentru injecție intravenoasă în bolus trebuie reconstituit cu apă sterilă pentru preparate injectabile până la concentrația finală de 50 mg/ml.

Timpul de reconstituire nu este mai mare de 2 minute.

Perfuzie intravenoasă

Pentru perfuzie intravenoasă, flacoanele care conțin meropenem pot fi reconstituite direct cu soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %) sau soluție perfuzabilă de glucoză 50 mg/ml (5 %) și diluate cu același diluant până la concentrația finală de 1 până la 20 mg/ml.

După reconstituire

Medicamentul după reconstituire este limpede, soluție incoloră până la galbenă.

pH-ul soluției după reconstituire este de 7,3 până la 8,3

Soluția trebuie agitată înainte de utilizare. Soluțiile trebuie inspectate vizual pentru a detecta particule și decolorare înainte de administrare. Trebuie utilizată numai soluție limpede, incoloră până la galbenă, fără particule.

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

AS KALCEKS

Krustpils iela 71E, Rīga, LV-1057

Letonia

Tel.: +371 67083320

E-mail: kalceks@kalceks.lv

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

14949/2023/01-02

14950/2023/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Martie 2023

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Martie 2023