

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

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

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Meropenem Arena 500 mg
Fiecare flacon conține meropenem trihidrat echivalent cu meropenem anhidru 500 mg.
Excipienți cu efect cunoscut:
Fiecare flacon de 500 mg conține carbonat de sodiu 104 mg echivalent cu aproximativ 2,0 mEq de sodiu (aproximativ 45 mg).

Meropenem Arena 1 g
Fiecare flacon conține meropenem trihidrat echivalent cu meropenem anhidru 1 g.

Excipienți cu efect cunoscut:
Fiecare flacon de 1 g conține carbonat de sodiu 208 mg echivalent cu aproximativ 4,0 mEq de sodiu (aproximativ 90 mg).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru soluție injectabilă sau perfuzabilă.

Pulbere de culoare albă până la slab gălbuie.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

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

- pneumonie, inclusiv pneumonie comunitară dobândită și pneumonie nosocomială;
- infecții bronhopulmonare în fibroza chistică;
- infecții complicate ale tractului urinar;
- infecții complicate intraabdominale;
- infecții intra- și post-partum;
- infecții complicate cutanate și ale țesuturilor moi;
- meningită bacteriană acută.

Meropenem Arena poate fi utilizat în tratamentul pacienților cu neutropenie și cu febră care este suspectată a fi determinată de o infecție bacteriană.

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

4.2 Doze și mod de administrare

Tabelele de mai jos prezintă recomandări generale privind dozajul.

Doza administrată de meropenem și durata tratamentului trebuie luate în considerare în funcție de tipul infecției ce trebuie tratată, inclusiv severitatea acesteia și răspunsul clinic.

În tratamentul anumitor tipuri de infecții, cum sunt cele determinate de specii bacteriene mai puțin sensibile (de exemplu *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp.) sau unor infecții foarte grave, o doză de până la 2 g de trei ori pe zi la adulți și adolescenți și de până la 40 mg/kg de trei ori pe zi la copii poate fi în mod particular adecvată.

Considerații suplimentare privind dozajul sunt necesare când se tratează pacienți cu insuficiență renală (vezi mai jos).

Adulți și adolescenți

Infecție	Doza de administrat la fiecare 8 ore
Pneumonie, inclusiv pneumonie comunitară dobândită și pneumonie nosocomială	500 mg sau 1 g
Infecții bronhopulmonare în fibroza chistică	2 g
Infecții complicate ale tractului urinar	500 mg sau 1 g
Infecții complicate intraabdominale	500 mg sau 1 g
Infecții intra- sau post-partum	500 mg sau 1 g
Infecții complicate cutanate și ale țesuturilor moi	500 mg sau 1 g
Meningită bacteriană acută	2 g
Tratamentul pacienților cu neutropenie febrilă	1 g

Meropenemul este, de regulă, 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 1 g pot fi administrate prin injecție intravenoasă în bolus timp de aproximativ 5 minute. Există disponibile date limitate privind siguranța în ceea ce privește administrarea unei doze de 2 g la adulți ca injecție intravenoasă în bolus.

Insuficiență renală

Doza la adulți sau 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 vină în sprijinul utilizării acestor doze ajustate pentru o unitate de doză de 2 g.

Clearance-ul creatininei (ml/min)	Doză (pe baza intervalului de „unitate” de doză de 500 mg, 1 g sau 2 g, vezi mai sus)	Frecvență
26-50	o unitate de doză	la fiecare 12 ore
10-25	jumătate dintr-o unitate de doză	la fiecare 12 ore
<10	jumătate dintr-o unitate de doză	la fiecare 24 ore

Meropenemul este eliminat prin hemodializă și hemofiltrare.

Doza necesară trebuie administrată după terminarea ședinței de hemodializă.

Nu există recomandări privind dozajul în cazul administrării la pacienții supuși dializei peritoneale.

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 la care valorile clearance-ului creatininei sunt mai mari de 50 ml/min.

Populația pediatrică

Copii cu vârsta sub 3 luni

Nu au fost stabilite eficacitatea și siguranța tratamentului cu meropenem la copiii cu vârsta sub 3 luni și schema de administrare optimă nu a fost stabilită.

Cu toate acestea, date farmacocinetice limitate sugerează că o doză de 20 mg/kg la fiecare 8 ore poate fi o schemă de administrare adecvată (vezi pct.5.2).

Copii cu vârsta 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 fiecare 8 ore
Pneumonie severă, inclusiv pneumonie nosocomială și pneumonie de ventilație	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 intraabdominale	10 sau 20 mg/kg
Infecții complicate cutanate și ale țesuturilor moi	10 sau 20 mg/kg
Meningită bacteriană acută	40 mg/kg
Tratament pacienților cu neutropenie febrilă	20 mg/kg

Copii cu greutatea peste 50 kg

Trebuie administrată doza de la adulți.

Nu există experiență la copiii cu insuficiență renală.

De regulă, Meropenem Arena se administrează în perfuzie intravenoasă timp de aproximativ 15 până la 30 minute (vezi pct. 6.2, 6.3 și 6.6). Alternativ, doze de meropenem de până la 20 mg/kg pot fi administrate în bolus intravenos timp de aproximativ 5 minute. Există date limitate privind siguranța care să vină în sprijinul administrării unei doze de 40 mg/kg la copii, ca injecție intravenoasă în bolus.

4.3 Contraindicații

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

Hipersensibilitate la alte antibiotice din grupa carbapenemelor.

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

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Alegerea meropenemului pentru tratamentul unui pacient ar trebui să ia în considerare utilizarea adecvată a unui antibiotic din grupa carbapenemelor în funcție de severitatea infecției, prevalența rezistenței la alte antibiotice corespunzătoare și riscul de selecție a bacteriilor rezistente la carbapeneme.

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

Similar tuturor antibioticelor beta-lactamice au fost raportate reacții de hipersensibilitate grave și, rar, letale (vezi pct. 4.3 și 4.8).

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

Dacă apare o reacție alergică severă, trebuie întreruptă administrarea medicamentului și trebuie luate măsurile adecvate.

Colita asociată utilizării de antibiotice și colita pseudomembranoasă au fost raportate în cazul majorității antibioticelor, inclusiv meropenem și poate 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). Întreruperea tratamentului și administrarea terapiei specifice pentru *Clostridium difficile* trebuie luate în considerare. Medicamentele care inhibă peristaltismul nu trebuie administrate.

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

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

Utilizarea la pacienții cu afecțiuni hepatice: 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).

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

Tratamentul concomitent cu meropenem și acid valproic/valproat de sodiu nu este recomandat (vezi pct. 4.5).

Meropenem Arena conține sodiu.

Meropenem Arena 500 mg: acest medicament conține aproximativ 2,0 mgEq sodiu la o doză de 500 mg, lucru ce trebuie avut în vedere la pacienții ce urmează o dietă cu restricție de sodiu.

Meropenem Arena 1 g: acest medicament conține aproximativ 4,0 mEq sodiu la o doză de 1,0 g, lucru ce trebuie avut în vedere la pacienții ce urmează o dietă cu restricție de sodiu.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au realizat studii de interacțiune medicamentoase specifice cu alte medicamente în afară de 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 meropenem. Se recomandă precauție în cazul administrării concomitente de meropenem și probenecid.

Nu a fost studiat efectul potențial al meropenem privind legarea de proteinele plasmatice sau metabolizării altor medicamente. Cu toate acestea, proporția legării de proteinele plasmatice este atât de mică încât nu se așteaptă apariția unor interacțiuni cu alți compuși datorită acestui mecanism.

Au fost raportate scăderi ale valorilor sanguine ale acidului valproic în cazul administrării concomitente ale acestuia cu carbapeneme, având ca rezultat o scădere de 60-100% a valorilor acidului valproic în

aproximativ două zile. Datorită debutului rapid și scăderii marcate, se consideră că administrarea concomitentă a acidului valproic 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 aflați sub antibioticoterapie concomitentă.

Riscul poate varia în funcție de infecția subiacentă, vârstă și statusul general al 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.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcină

Datele privind utilizare 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 preferabilă evitarea utilizării meropenemului în timpul sarcinii.

Alăptare

Nu se știe dacă meropenemul este excretat în laptele uman. Meropenemul este detectabil în concentrații foarte mici în laptele animalelor. Trebuie luată decizia de a întrerupe alăptarea sau de a întrerupe sau a nu se utiliza terapia cu meropenem în funcție de beneficiul tratamentului pentru mamă.

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

Nu s-au efectuat studii privind efectul asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Într-o analiză a 4872 de pacienți cu 5026 expuneri terapeutice la meropenem, reacțiile adverse legate de meropenem 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%).

Reacțiile adverse enumerate în tabel „cu frecvență necunoscută” nu au fost observate la cei 2367 de pacienți înrolați în studiile clinice dinainte de autorizarea meropenemului administrat intravenos și intramuscular, dar au fost raportate în timpul perioadei după punerea pe piață.

În tabelul de mai jos sunt enumerate toate reacțiile adverse în funcție de clasificarea pe aparate, 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 ($< 1/10000$) și 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.

Aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție/eveniment advers(ă)
Infecții și infestări	Mai puțin frecvente	candidoză orală și vaginală
Tulburări hematologice și limfatice	Frecvente	trombocitemie

	Mai puțin frecvente	eozinofilie, trombocitopenie, leucopenie, neutropenie
	Cu frecvență necunoscută	agranulocitoză, anemie hemolitică
Tulburări ale sistemului imunitar	Cu frecvență necunoscută	angioedem, anafilaxie (vezi pct. 4.3 și 4.4)
Tulburări ale sistemului nervos	Frecvente	Cefalee
	Mai puțin frecvente	Parestezie
	Rare	convulsii (vezi pct. 4.4)
Tulburări gastro-intestinale	Frecvente	diaree, vărsături, greață, durere abdominală
	Cu frecvență necunoscută	colită asociată cu antibioticele (vezi pct. 4.4)

Aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție/eveniment advers(ă)
Tulburări hepatobiliare	Frecvente	creștere a valorilor serice ale transaminazelor, creștere a fosfatazei alcaline, creștere a concentrației plasmatice de lactat-dehidrogenază
	Mai puțin frecvente	creștere a bilirubinemiei
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente	erupție cutanată tranzitorie, prurit
	Mai puțin frecvente	urticarie
	Cu frecvență necunoscută	necroliză epidermică toxică, sindrom Stevens Johnson, eritem polimorf
Afecțiuni renale și urinare	Mai puțin frecvente	Creștere a creatininemiei și uremiei
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Frecvente	inflamație, durere
	Mai puțin frecvente	tromboflebită
	Cu frecvență necunoscută	durere la locul injecției

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: adr@anm.ro

Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

4.9 Supradozaj

Supradozajul relativ poate fi posibil la pacienții cu insuficiență renală dacă doza nu este ajustată conform descrierii de la pct. 4.2.

Experiența limitată 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 exercită acțiunea sa bactericidă prin inhibarea sintezei peretelui celular bacterian al bacteriilor Gram-pozitiv și Gram-negativ, legându-se de proteinele care leagă penicilinele (PBPs – penicillin-binding proteins).

Relația farmacocinetică/farmacodinamie (FC/FD)

Similar altor antibiotice beta-lactamice, s-a demonstrat că timpul în care concentrațiile meropenemului depășesc concentrațiile minime inhibitorii ($T > CMI$) se corelează cel mai bine cu eficacitatea.

În modelele preclinice activitatea meropenemului a fost demonstrată când concentrațiile plasmatice au depășit CMI pentru organismul infectant pentru aproximativ 40% din intervalul de dozaj. Această țintă nu a fost stabilită clinic.

Mecanism de rezistență

Rezistența bacteriană la meropenem poate rezulta din: (1) scăderea permeabilității membranei externe a bacteriilor Gram-negativ (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 tetracilinele. 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 CMI clinice stabilite de EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) sunt prezentate mai jos.

Valori critice EUCAST ale CMI clinice pentru meropenem (2009-06-05, v 3.1)

Microorganism	Sensibil (S) (mg/l)	Rezistent (R) (mg/l)
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 2	> 8
<i>Pseudomonas</i>	≤ 2	> 8
<i>Acetivobacter</i>	≤ 2	> 8
<i>Streptococcus</i> A, B, C, G	≤ 2	> 2
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹	≤ 2	> 2
Alți streptococi	2	2
<i>Enterococcus</i>	–	--
<i>Staphylococcus</i> ²	nota 3	nota 3
<i>Haemophilus influenzae</i> ¹ și <i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 2	> 2
<i>Neisseria meningitidis</i> ^{2,4}	$\leq 0,25$	$> 0,25$
Anaerobi Gram-pozitiv	≤ 2	> 8
Anaerobi Gram-negativ	≤ 2	> 8
Valori critice nelegate de specii	≤ 2	> 8

¹ Valorile critice ale meropenemului pentru *Streptococcus pneumoniae* și *Haemophilus influenzae* în cazul pacienților cu meningită sunt 0,25/1 mg/l

² Tulpinile cu valori CMI peste valoarea critică S/I sunt rare sau încă neraportate. Testele pentru identificare și testarea sensibilității antimicrobiene efectuate asupra unor astfel de tulpini izolate trebuie repetate și, dacă rezultatul se confirmă, izolatul trebuie trimis la un laborator de referință. Până la apariția unor dovezi privind răspunsul clinic pentru izolatele confirmate cu valori CMI peste valoarea critică a rezistenței actuale, (caractere italice), ele vor trebui raportate ca rezistente.

³ Sensibilitatea stafilococilor la meropenem se deduce din sensibilitatea la meticilină.

⁴ Valorile critice ale meropenemului pentru *Neisseria meningitidis* se referă exclusiv la meningită.

⁵ Valorile critice nelegate de specii au fost determinate, în principal, din datele de farmacocinetică/farmacodinamică și sunt independente de distribuțiile CMI valabile pentru specii specifice. Acestea trebuie utilizate pentru specii care nu sunt menționate în tabel sau în notele de subsol.

-- = Nu se recomandă testarea sensibilității la specia care este o ținta slabă pentru terapia medicamentoasă.

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 fel încât utilitatea medicamentului este incertă în tratamentul infecțiilor determinate de anumite tulpini.

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

Specii frecvent sensibile

Aerobi Gram-pozitiv

Enterococcus faecalis^s

Staphylococcus aureus (tulpinile sensibile la meticilină)^f

Staphylococcus spp. (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)

Aerobi Gram-negativ

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-pozitiv

Clostridium perfringens

Peptoniphilus asaccharolyticus

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

Anaerobi Gram-negativ

Bacteroides caccae

Grupul *Bacteroides fragilis*
Prevotella bivia
Prevotella disiens

Specii în cazul cărora rezistența dobândită ar putea reprezenta o problemă

Aerobi Gram-pozitiv

Enterococcus faecium^{§†}

Aerobi Gram-negativ

Acinetobacter spp.

Burkholderia cepacia

Pseudomonas aeruginosa

Microorganismele naturale rezistente

Aerobi Gram-negativ

Stenotrophomonas maltophilia

Legionella spp.

Alte microorganismele

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 e 50% într-una sau mai multe țări din UE.

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 2 g. 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 $\mu\text{g/ml}$, iar valorile ASC corespundente au fost de 39,3, 62,3 și 153 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$.

După o perfuzie cu durata de peste 5 minute valorile C_{max} sunt de 52 și 112 $\mu\text{g/ml}$ 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 1000 mg meropenem pentru infecțiile intraabdominale la fiecare 8 ore după intervenția chirurgicală 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 de proteinele plasmatică 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 durata de 30 de minute. S-a demonstrat că meropenemul pătrunde bine în mai 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.

Metabolizare

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

administrarea concomitentă a inhibitorului 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 plus de 28% este recuperată 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 aduți

Studiile de 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 intraabdominale sau pneumonie a arătat că volumul central este dependent de greutate și clearance-ul dependent de clearance-ul creatininei și de vârstă.

Copii

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. Comparația a demonstrat parametri farmacocinetici consecvenți între doze și timpii de înjumătățire plasmatică similari cu cei observați la adulți, cu excepția celor mai mici (<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 plasmatice concomitente, deși există variații semnificative inter-individuale.

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 al timpului de înjumătățire plasmatică de 2,9 ore. Simularea Monte Carlo bazată pe un model populațional FC 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 de farmacocinetică 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 la șoareci și câini numai 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 doză unică 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 șobolani cu doze de până la 750 mg/kg și la maimuțe cu doze de până la 360 mg/kg.

Într-un studiu preliminar efectuat la maimuțe s-a demonstrat o creștere a cazurilor de avort la doza de 500 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.

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

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Meropenem Arena 500 mg: carbonat de sodiu anhidru

Meropenem Arena 1 g: carbonat de sodiu anhidru

6.2 Incompatibilități

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

6.3 Perioada de valabilitate

4 ani.

După reconstituire: soluția reconstituită pentru injecție intravenoasă sau perfuzie trebuie utilizată imediat. Intervalul de timp dintre începutul reconstituirii și sfârșitul injecției intravenoase sau perfuziei nu trebuie să depășească o oră.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții de temperatură speciale de păstrare.
A nu se congela soluția reconstituită.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Meropenem Arena 500 mg pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă

Cutie cu 1 flacon din sticlă incoloră de tip I, cu dop din cauciuc brombutilic gri, sigilat cu capsă de aluminiu de culoare verde.

Cutie cu 10 flacoane din sticlă incoloră de tip I, cu dop din cauciuc brombutilic gri, sigilate cu capse de aluminiu de culoare verde.

Meropenem Arena 1 g pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă

Cutie cu 1 flacon din sticlă incoloră de tip I, cu dop din cauciuc brombutilic gri, sigilat cu capsă de aluminiu de culoare gri.

Cutie cu 10 flacoane din sticlă incoloră de tip I, cu dop din cauciuc brombutilic gri, sigilate cu capse de aluminiu de culoare gri.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Injecție

Meropenemul care urmează să fie utilizat ca bolus injectabil intravenos, trebuie reconstituit cu apă pentru preparate injectabile.

Perfuzie

Pentru perfuzia intravenoasă flacoanele de meropenem pot fi reconstituite direct cu soluție de clorură de sodiu 0,9% sau cu soluție de glucoză 5% pentru perfuzie.

Fiecare flacon este numai pentru o singură utilizare.

Pentru prepararea și administrarea soluției trebuie respectate tehnici aseptice standard.

Soluția trebuie agitată înainte de utilizare.

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Arena Group S.A.

Str. Ștefan Mihăileanu nr. 31, sector 2, București, România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

8379/2015/01-02

8380/2015/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Noiembrie 2015

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Noiembrie 2015

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro> .