

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Meropenem Kabi 500 mg pulbere pentru soluție injectabilă sau perfuzabilă

Meropenem Kabi 1 g pulbere pentru soluție injectabilă sau perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Meropenem Kabi 500 mg pulbere pentru soluție injectabilă sau perfuzabilă

Fiecare flacon conține meropenem trihidrat echivalent cu meropenem anhidru 500 mg.

Meropenem Kabi 1 g pulbere pentru soluție injectabilă sau perfuzabilă

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

Excipienți:

Fiecare flacon a 500 mg conține sodiu 1,96 mmol (sau 45,13 mg).

Fiecare flacon a 1 g conține sodiu 3,92 mmol (sau 90,25 mg).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru soluție injectabilă sau perfuzabilă.

Pulbere de culoare albă sau galben deschis.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Meropenem Kabi este indicat în tratamentul următoarelor infecții la adulți și copii cu vârsta mai mare de 3 luni (vezi pct. 4.4 și 5.1):

- Pneumonie severă, inclusiv pneumonie nosocomială și pneumonie de ventilație
- 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

Tratament pentru pacienții cu bacteriemie care apare în asociere cu sau este posibil asociată cu oricare dintre infecțiile enumerate mai sus.

Meropenem Kabi poate fi utilizat în tratamentul pacienților cu neutropenie febrilă 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

Doze

Tabelele de mai jos prezintă recomandări generale privind dozele.

Doza de meropenem administrată și durata tratamentului trebuie să aibă în vedere tipul infecției care trebuie tratată, inclusiv severitatea acesteia și răspunsul clinic.

În tratamentul anumitor tipuri de infecții, cum sunt cele cauzate de specii bacteriene mai puțin sensibile (de exemplu *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp.) sau unor infecții foarte grave, poate fi adecvată 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.

În situația în care se tratează pacienți cu insuficiență renală, se vor avea în vedere și alte aspecte privind dozele (vezi mai jos).

Adulți și adolescenți

Infecție	Doza care trebuie administrată la fiecare 8 ore
Pneumonie severă, inclusiv pneumonie nosocomială și pneumonie de ventilație	500 mg sau 1 g
Infecții bronho-pulmonare în fibroza chistică	2 g
Infecții complicate ale tractului urinar	500 mg sau 1 g
Infecții complicate intra-abdominale	500 mg sau 1 g
Infecții intra- și 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

De regulă, meropenemul se administrează în perfuzie intravenoasă cu o durată de aproximativ 15 până la 30 minute (vezi pct. 6.2, 6.3 și 6.6).

Alternativ, pot fi administrate doze de până la 1 g prin injectare intravenoasă în bolus într-un interval de aproximativ 5 minute. Datele de siguranță disponibile sunt limitate în ceea ce privește administrarea unei doze de 2 g la adulți prin injectare intravenoasă în bolus.

Insuficiență renală

Doza la adulți sau adolescenți trebuie ajustată în situația în care clearance-ul creatininei este mai mic de 51 ml/min, așa cum se prezintă mai jos. Datele sunt limitate în ceea ce privește ajustarea similară a dozelor în cazul unei unități de doză de 2 g.

Clearance-ul creatininei (ml/min)	Doză (pe baza intervalului de "unitate" de doză 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	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 dozele la pacienții care efectuează dializă peritoneală.

Insuficiență hepatică

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

Vârstnici

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

Copii și adolescenți

Copii cu vârsta mai mică de 3 luni

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

Copii cu vârsta între 3 luni și 11 ani și cu greutate corporală mai mică de 50 kg

Schemele de tratament recomandate sunt indicate în tabelul următor:

Infecție	Doza care trebuie administrată la fiecare 8 ore
Pneumonie severă, inclusiv pneumonie nosocomială și pneumonie de ventilație	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 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 cu greutatea mai mare de 50 kg

Se va administra doza pentru adulți.

Nu există experiență la copiii cu insuficiență renală.

Mod de administrare

Meropenemul se administrează, de regulă, în perfuzie intravenoasă cu durata de aproximativ 15 până la 30 minute (vezi pct. 6.2, 6.3 și 6.6). Ca alternativă, pot fi administrate doze de meropenem de până la 20 mg/kg în bolus intravenos cu durata de aproximativ 5 minute. Datele de siguranță disponibile sunt limitate pentru a susține administrarea unei doze de 40 mg/kg la copii prin injectare 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 oricare alt antibiotic 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 anume trebuie 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 a selecta bacteriile rezistente la carbapeneme.

Rezistența pentru *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* și *Acinetobacter* spp.

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

Reacții de hipersensibilitate

Similar tuturor antibioticelor beta-lactamice, au fost raportate reacții de hipersensibilitate grave și, rareori, 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.

În cazul în care apare o reacție alergică severă, trebuie întreruptă administrarea medicamentului și trebuie luate măsurile adecvate.

Colita asociată administrării antibioticelor

Colita asociată administrării antibioticelor și colita pseudomembranoasă au fost raportate în cazul majorității antibioticelor, inclusiv meropenem, putând 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 luate în considerare întreruperea tratamentului cu meropenem și administrarea terapiei specifice pentru *Clostridium difficile*. Nu trebuie administrate medicamente care inhibă peristaltismul.

Crize convulsive

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

Monitorizarea funcției hepatice

Pe durata tratamentului cu meropenem, trebuie monitorizată atent funcția hepatică, ținând cont de riscul de toxicitate hepatică (afectarea funcției hepatice cu citoliză și coleastăză) (vezi pct. 4.8).

Utilizarea la pacienții cu afecțiuni hepatice: la pacienții cu tulburări hepatice preexistente 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, poate apărea pozitivarea testului Coombs direct sau indirect.

Tratamentul concomitent cu acid valproic/valproat de sodiu/valproamidă

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

Copii și adolescenți

Meropenem Kabi este autorizat pentru administrare la copii cu vârsta peste 3 luni. Nu există dovezi privind existența unui risc crescut de apariție a oricărei reacții adverse la copii, pe baza datelor limitate disponibile. Toate evenimentele raportate au fost în concordanță cu evenimentele observate la populația adultă.

Meropenem Kabi conține sodiu.

Meropenem Kabi 500 mg: Acest medicament conține sodiu aproximativ 2,0 mEq la o doză de 500 mg, fapt care trebuie avut în vedere la pacienții care urmează o dietă cu restricție de sodiu.

Meropenem Kabi 1 g: Acest medicament conține sodiu aproximativ 4,0 mEq la o doză de 1 g, fapt care trebuie avut în vedere la pacienții care urmează o dietă cu restricție de sodiu.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au realizat studii specifice de interacțiune cu alte medicamente în afară de probenecid.

Probenecid se află în competiție cu meropenem în procesul de secreție tubulară activă și, în consecință, inhibă 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 de proteinele plasmatice sau metabolizării altor medicamente. Cu toate acestea, proporția legării de proteinele plasmatice este atât de mică încât nu sunt de așteptat interacțiuni cu alți compuși pe baza acestui mecanism.

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

Anticoagulante orale

Administrarea concomitentă a antibioticelor împreună cu warfarină poate crește efectele anticoagulante ale acesteia.

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, vârsta și starea generală a pacientului, astfel încât este dificil de evaluat contribuția antibioticului la creșterea INR (*International Normalised Ratio* – raportul internațional normalizat). Se recomandă monitorizarea frecventă a INR pe durata și imediat după administrarea concomitentă a antibioticelor cu un medicament anticoagulant oral.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele privind utilizarea meropenemului la femeile gravide sunt absente sau limitate.

Studiile efectuate 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.

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 s-au efectuat studii privind efectul asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Cu toate acestea, în cazul în care se conduc vehicule sau se folosesc utilaje, trebuie luat în considerare faptul că la administrarea meropenemului au fost raportate cefalee, parestezii și crize convulsive.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

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 injectării (1,1%). Cele mai frecvente evenimente adverse privind testele de laborator legate de utilizarea meropenemului au fost trombocitoză (1,6%) și creșterea valorilor serice ale enzimelor hepatice (1,5-4,3%).

Lista în format tabelar a reacțiilor adverse

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 ($< 1/10000$), 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.

Tabelul 1

Aparate, sisteme și organe	Frecvență	Eveniment
Infecții și infestări	Mai puțin frecvente	candidoză orală și vaginală
Tulburări hematologice și limfatice	Frecvente Mai puțin frecvente	trombocitemie eozinofilie, trombocitopenie, leucopenie, neutropenie, agranulocitoză, anemie hemolitică
Tulburări ale sistemului imunitar	Mai puțin frecvente	angioedem, anafilaxie (vezi pct. 4.3 și 4.4)
Tulburări ale sistemului nervos	Frecvente Mai puțin frecvente Rare	cefalee parestezie convulsii (vezi pct. 4.4)
Tulburări gastro-intestinale	Frecvente Mai puțin frecvente	diaree, vărsături, greață, durere abdominală colită asociată cu antibioticele (vezi pct. 4.4)
Tulburări hepatobiliare	Frecvente Mai puțin frecvente	creștere a valorilor serice ale transaminazelor, creștere a fosfatazei alcaline, creștere a lactatdehidrogenazei serice creștere a bilirubinemiei
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente Mai puțin frecvente Cu frecvență necunoscută	erupție cutanată tranzitorie, prurit urticarie, necroliză epidermică toxică, sindrom Stevens-Johnson, eritem polimorf Reacție medicamentoasă cu eozinofilie și simptome sistemice (sindrom DRESS)
Afecțiuni renale și urinare	Mai puțin frecvente	creștere a creatininemiei și a uremiei
Tulburări generale și la nivelul locului de	Frecvente Mai puțin frecvente	inflamație, durere tromboflebită, durere la locul

Copii și adolescenți

Meropenem Kabi este autorizat pentru administrare la copii cu vârsta peste 3 luni. Nu există dovezi privind existența unui risc crescut de apariție a oricărei reacții adverse la copii, pe baza datelor limitate disponibile. Toate evenimentele raportate 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

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

4.9 Supradozaj

Supradozajul relativ este posibil la pacienții cu insuficiență renală, dacă doza nu este ajustată conform pct. 4.2. Experiența limitată acumulată după punerea pe piață a medicamentului indică faptul că, dacă apar reacții adverse ca urmare a supradozajului, acestea corespund profilului reacțiilor adverse descrise la pct. 4.8 și sunt, în general, ușoare și cedează la întreruperea sau reducerea dozei. Trebuie luat în considerare tratamentul simptomatic.

La pacienții cu funcție renală normală, se produce o eliminare renală rapidă.

Meropenemul 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

Meropenemul își exercită acțiunea bactericidă prin inhibarea sintezei peretelui celular bacterian al bacteriilor Gram-pozitiv și Gram-negativ, ca urmare a fixării de proteinele care leagă penicilinele (PBP – penicillin-binding proteins).

Relația farmacocinetică/farmacodinamie (FC/FD)

Similar altor antibiotice beta-lactamice, s-a demonstrat că durata de timp în care concentrația meropenemului depășește concentrația minimă inhibitorie ($T > CMI$) se corelează cel mai bine cu eficacitatea. În modelele preclinice, meropenemul a fost activ atunci când concentrațiile plasmatice au depășit CMI pentru organismul infectant pe o durată de aproximativ 40% din intervalul de administrare. 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 PBP țintă; (3) creșterea expresiei componentelor pompei de eflux și (4) producerea 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 tetraciclonele. Cu toate acestea, microorganismele pot manifesta rezistență la mai multe clase de medicamente antibacteriene, când mecanismul implicat include impermeabilitatea și/sau existența unei (unor) 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 (2013-02-11, v 3.1)

Microorganism	Sensibil (S) (mg/l)	Rezistent (R) (mg/l)
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 2	> 8
<i>Pseudomonas</i>	≤ 2	> 8
<i>Acinetobacter</i>	≤ 2	> 8
<i>Streptococcus</i> grupele A, B, C și G	nota 6	nota 6
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹	≤ 2	> 2
Grupul <i>viridans</i> de streptococi ²	≤ 2	> 2
<i>Enterococcus spp.</i>	--	--
<i>Staphylococcus spp.</i>	nota 3	nota 3
<i>Haemophilus influenzae</i> ^{1,2} și <i>Moraxella catarrhalis</i> ²	≤ 2	> 2
<i>Neisseria meningitidis</i> ^{2,4}	≤ 0,25	> 0,25
Anaerobi Gram-pozitiv cu excepția <i>Clostridium difficile</i>	≤ 2	> 8
Anaerobi Gram-negativ	≤ 2	> 8
<i>Listeria monocytogenes</i>	≤ 0,25	> 0,25
Valori critice nelegate de specie ⁵	≤ 2	> 8

¹Valorile critice ale meropenemului pentru *Streptococcus pneumoniae* și *Haemophilus influenzae* în meningită sunt 0,25 mg/l (Sensibil) și 1 mg/l (Rezistent).

²Izolatele cu valori CMI peste valoarea critică de sensibilitate sunt foarte rare sau nu au fost încă raportate. Testele pentru identificare și sensibilitate la antibiotice 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 la care se confirmă valori CMI peste valoarea critică a rezistenței actuale, ele vor trebui raportate ca rezistente.

³Sensibilitatea stafilococilor la carbapeneme se deduce din sensibilitatea la cefoxitină.

⁴Valorile critice se referă exclusiv la meningită.

⁵Valorile critice nelegate de specie au fost determinate utilizând datele de farmacocinetică/farmacodinamie și sunt independente de distribuțiile CMI valabile pentru specii specifice. Acestea trebuie utilizate numai pentru microorganismele care nu au valori critice specifice.

Valorile critice nelegate de specie sunt bazate pe următoarele doze: valorile critice EUCAST pentru meropenem se aplică pentru meropenem 1000 mg x 3/zi administrat intravenos timp de 30 minute la cea mai mică doză. Doza de 2 g x 3/zi a fost luată în considerare pentru infecții severe și pentru stabilirea valorii critice I/R.

⁶Sensibilitatea beta-lactamică a streptococului de grup A, B, C și G se deduce din sensibilitatea la penicilină.

-- = Nu se recomandă testarea sensibilității, deoarece specia este o țintă slabă pentru terapia cu medicamentul. Izolatele pot fi raportate R, fără testare prealabilă.

Prevalența rezistenței dobândite poate varia în funcție de regiunea geografică și în timp pentru anumite specii și este de dorit să existe informații locale despre rezistență, în special pentru 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 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[§]

Staphylococcus aureus (sensibil la meticilină)[‡]

Staphylococcus spp. (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 poate reprezenta o problemă

Aerobi Gram-pozitiv

Enterococcus faecium^{§†}

Aerobi Gram-negativ

Acinetobacter spp.

Burkholderia cepacia

Pseudomonas aeruginosa

Microorganismele rezistente în mod natural

Aerobi Gram-negativ

Stenotrophomonas maltophilia

Legionella spp.

Alte microorganisme

Chlamydophila pneumoniae

Chlamydophila psittaci

Coxiella burnetii

Mycoplasma pneumoniae

[§]Specii care prezintă sensibilitate intermediară naturală

[‡]Toți stafilococii rezistenți la meticilină sunt rezistenți și la meropenem

[†]Rata rezistenței $\geq 50\%$ în una sau mai multe țări din Uniunea Europeană

Morvă și melioidoză: Utilizarea meropenem la oameni se bazează pe datele de sensibilitate *in vitro* pentru *B. mallei* și *B. pseudomallei* și pe date limitate la oameni. Medicii curanți trebuie să se raporteze la ghidurile naționale și/sau internaționale referitoare la tratamentul pentru morvă și melioidoză.

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 mg, 1000 mg și 2000 mg administrate în perfuzie cu durata de 30 minute au determinat valori medii ale C_{max} de aproximativ 23, 49, respectiv 115 $\mu\text{g/ml}$, iar valorile ASC corespondente au fost de 39,3, 62,3 și 153 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. După o perfuzie cu durata de 5 minute, valorile C_{max} sunt de 52 și 112 $\mu\text{g/ml}$ după dozele de 500 mg, respectiv 1000 mg. Administrarea de doze repetate la fiecare 8 ore subiecților cu funcție renală normală nu duce la acumularea meropenemului.

Un studiu efectuat la un număr de 12 pacienți cărora li s-a administrat postoperator meropenem 1000 mg la fiecare 8 ore, pentru infecții intraabdominale, a determinat o C_{max} și un timp de înjumătățire plasmatică comparabile cu cele observate la subiecții normali, dar un volum de distribuție mai mare, de 27 l.

Distribuție

Proporția medie de legare a meropenemului de proteinele plasmatică 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 evident după o perfuzie cu durata de 30 de minute. S-a demonstrat că meropenemul pătrunde bine în diferite lichide și țesuturi, inclusiv în plămâni, secreții bronșice, bilă, lichid cefalorahidian, țesuturi de la nivelul aparatului genital, tegument, fascii, mușchi și exsudate peritoneale.

Metabolizare

Meropenemul este metabolizat prin hidroliza inelului beta-lactamic, rezultând 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

În principal, meropenemul este excretat pe cale renală sub formă nemodificată; aproximativ 70% (50-75%) din doză se excretă nemodificată în decurs de 12 ore. Un procent suplimentar de 28% este regăsit sub forma metabolitului inactiv 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 determină valori mai mari ale ASC plasmatică și un timp de înjumătățire plasmatică a meropenemului mai lung. S-au observat creșteri ale ASC de 2,4 ori la pacienții cu insuficiență renală moderată (Cl_{Cr} 33-74 ml/min), de 5 ori în cazul insuficienței severe (Cl_{Cr} 4-23 ml/min) și de 10 ori la pacienții hemodializați (Cl_{Cr} <2 ml/min), comparativ cu subiecții sănătoși

(Cl_{Cr} >80 ml/min). ASC a metabolitului inactiv 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 efectuat la pacienți cu ciroză alcoolică nu demonstrează niciun efect al afecțiunii hepatice asupra farmacocineticii meropenemului după administrarea de doze repetate.

Pacienți adulți

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

Copii și adolescenți

Farmacocinetica la sugari și copii cu infecții, la 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 mg, 1000 mg, respectiv 2000 mg. Comparația a evidențiat parametri farmacocinetici asemănători în ceea ce privește dozele și timpii de înjumătățire plasmatică similari cu cei observați la adulți, cu excepția celor mai mici 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). Pe parcursul a 12 ore, aproximativ 60% din doză este excretată în urină sub formă de meropenem, un procent suplimentar de 12% fiind excretat sub forma metabolitului. Concentrația meropenemului în LCR la copiii cu meningită este de aproximativ 20% din concentrația plasmatică, cu toate că 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 a timpului de înjumătățire plasmatică de 2,9 ore. Simularea Monte Carlo bazată pe un model farmacocinetic populațional a demonstrat că o schemă de administrare cu 20 mg/kg la intervale de 8 ore a dus la obținerea a T>CMI de 60% pentru *P. aeruginosa* la 95% dintre prematuri și la 91% dintre nou-născuții la termen.

Vârstnici

Studiile de farmacocinetică la subiecți vârstnici sănătoși (65-80 ani) au demonstrat o reducere a clearance-ului plasmatic care s-a corelat cu reducerea legată de vârstă a clearance-ului creatininei, precum și o reducere mai mare a clearance-ului non-renal. Nu este necesară ajustarea 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 arată că meropenemul este bine tolerat la nivel renal. Dovezi histologice ale unor leziuni tubulare renale au fost observate la șoareci și câini numai la doze de 2000 mg/kg și mai mari după administrare unică, iar la maimuțe, la doze de 500 mg/kg într-un studiu cu durata de 7 zile.

În general, meropenemul este bine tolerat la nivelul sistemului nervos central. Efectele au fost observate în studii privind toxicitatea după doză unică la rozătoare, la doze mai mari de 1000 mg/kg.

DL₅₀ pentru meropenemul administrat intravenos la rozătoare este mai mare de 2000 mg/kg.

În studii cu doze repetate cu durata de până la 6 luni, s-au observat numai efecte minore, printre care și o scădere a indicilor eritrocitari la câini.

Nu au existat dovezi ale unui potențial mutagen într-o baterie de teste convenționale și nici dovezi de toxicitate asupra funcției de reproducere, inclusiv 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 animalele tinere, comparativ cu cele adulte. Forma farmaceutică pentru administrare intravenoasă a fost bine tolerată în studiile la animale.

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

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

Flacoane a 20 ml: 4 ani

Flacoane a 50 și 100 ml: 3 ani

După reconstituire:

Administrare intravenoasă în *bolus*

Soluția pentru injectarea în *bolus* se prepară prin dizolvarea pulberii în apă pentru preparate injectabile până la o concentrație finală de 50 mg/ml. Stabilitatea fizico-chimică în timpul utilizării a soluției preparate pentru injectare în *bolus* a fost demonstrată pentru 3 ore la temperaturi de până la 25°C sau pentru 12 ore în condiții de refrigerare (2-8°C).

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

Dacă soluția nu este utilizată imediat, responsabilitatea privind timpul și condițiile până la utilizare revine utilizatorului.

Administrare în perfuzie intravenoasă

Soluția perfuzabilă se prepară prin dizolvarea pulberii în soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 0,9% sau în soluție perfuzabilă de glucoză 5% până la o concentrație finală de 1 la 20 mg/ml.

Stabilitatea fizico-chimică în timpul utilizării a soluției perfuzabile preparate utilizând soluție de clorură de sodiu 0,9 % a fost demonstrată pentru 3 ore la temperaturi de până la 25°C sau pentru 24 de ore în condiții de refrigerare (2-8°C).

Stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării a soluției perfuzabile preparate utilizând soluție de glucoză 5% a fost demonstrată pentru 1 oră la 25°C sau pentru 8 ore la 2 până la 8°C.

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

Dacă soluția perfuzabilă nu este utilizată imediat, responsabilitatea privind timpul și condițiile până la utilizarea revine utilizatorului.

Soluțiile constituite nu trebuie congelate.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.
A nu se congela.

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

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Meropenem Kabi 500 mg pulbere pentru soluție injectabilă sau perfuzabilă

- flacoane din sticlă incoloră a 20 ml și 100 ml, închise cu dop din cauciuc bromobutlic și sigilate cu capse din aluminiu.

Meropenem Kabi 1 g pulbere pentru soluție injectabilă sau perfuzabilă

- flacoane din sticlă incoloră a 20 ml, 50 ml și 100 ml, închise cu dop din cauciuc bromobutlic și sigilate cu capse din aluminiu.

Medicamentul este ambalat în cutii cu 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

Injecție

Meropenemul administrat prin injecție intravenoasă în bolus trebuie reconstituit cu apă pentru preparate injectabile.

Perfuzare

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

Fiecare flacon este numai pentru o singură administrare.

Pentru prepararea și administrarea soluției, trebuie respectate tehnicile de asepsie standard.

Soluția trebuie agitată înainte de utilizare.

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

S.C. Fresenius Kabi România S.R.L.
Strada Fânarului nr. 2A, 500464 Brașov, România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Meropenem Kabi 500 mg pulbere pentru soluție injectabilă sau perfuzabilă: 5824/2013/01-02-03-04

Meropenem Kabi 1 g pulbere pentru soluție injectabilă sau perfuzabilă: 5825/2013/01-02-03-04-05-06

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Reînnoirea autorizației – Septembrie 2013

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Decembrie 2017