

## **Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto**

### **1 DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Meropenem Pfizer 500 mg Polvere per soluzione iniettabile o per infusione

Meropenem Pfizer 1 g Polvere per soluzione iniettabile o per infusione

### **2 COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ogni flaconcino contiene meropenem triidrato equivalente a 500 mg di meropenem anidro

Dopo ricostituzione con 10 ml di Acqua sterile per Preparazioni Iniettabili, 1 ml contiene 50 mg di meropenem.

Ogni flaconcino contiene meropenem triidrato equivalente a 1 g di meropenem anidro

Dopo ricostituzione con 20 ml di Acqua sterile per Preparazioni Iniettabili, 1 ml contiene 50 mg di meropenem.

Eccipienti con effetto noto:

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

Ogni flaconcino da 1 g contiene 208 mg di sodio carbonato che corrisponde a circa 4,0 mEq di sodio (circa 90 mg).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### **3 FORMA FARMACEUTICA**

Polvere per soluzione iniettabile o per infusione

Polvere da bianco a giallo pallido.

### **4 INFORMAZIONI CLINICHE**

#### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Meropenem è indicato per il trattamento delle seguenti infezioni negli adulti e nei bambini sopra i 3 mesi d'età (vedere paragrafo 4.4 e 5.1):

- Polmonite grave, compresa polmonite acquisita in ospedale ed associata a ventilazione
- Infezioni broncopolmonari nella fibrosi cistica
- Infezioni complicate delle vie urinarie
- Infezioni complicate intraaddominali
- Infezioni intra e post-partum
- Infezioni complicate della cute e dei tessuti molli
- Meningite batterica acuta

Il trattamento di pazienti con batteriemia che si verifica in associazione con o si sospetta essere in associazione con una delle infezioni sopra elencate.

Meropenem può essere usato nella gestione dei pazienti neutropenici con febbre di sospetta origine di infezione batterica.

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

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Le tabelle sottostanti forniscono raccomandazioni generali per il dosaggio.

La dose di Meropenem somministrata e la durata del trattamento devono tenere in considerazione il tipo di infezione da trattare, compresa la severità e la risposta clinica.

Una dose fino a 2 g tre volte al giorno negli adulti e negli adolescenti e una dose fino a 40 mg/kg tre volte al giorno nei bambini può essere particolarmente appropriata nel trattamento di alcuni tipi di infezioni come le infezioni causate da specie batteriche meno sensibili (ad esempio *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* o *Acinetobacter* spp.), o infezioni molto gravi.

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

##### Adulti e Adolescenti

Infezione	Dose da somministrare ogni 8 ore
Polmonite grave inclusa quella acquisita in ospedale e associata alla ventilazione	500 mg o 1 g
Infezioni broncopolmonari nella fibrosi cistica	2 g
Infezioni complicate delle vie urinarie	500 mg o 1 g
Infezioni complicate intraaddominali	500 mg o 1 g
Infezioni intra e post-partum	500 mg o 1 g
Infezioni complicate della cute e dei tessuti molli	500 mg o 1 g
Meningite batterica acuta	2 g
Trattamento dei pazienti neutropenici con febbre	1 g

Meropenem è solitamente somministrato per infusione endovenosa della durata di circa 15-30 minuti (vedere paragrafi 6.2, 6.3 e 6.6).

Alternativamente, dosi fino a 1 g possono essere somministrate come iniezione in bolo endovenoso della durata di circa 5 minuti. Ci sono dati limitati disponibili sulla sicurezza per supportare la somministrazione di una dose da 2 g negli adulti come iniezione in bolo endovenoso.

##### Insufficienza renale

La dose negli adulti e negli adolescenti deve essere aggiustata quando la clearance della creatinina è inferiore a 51 ml/min, come riportato di seguito. Ci sono dati limitati per supportare l'applicazione di questi aggiustamenti posologici per una dose unitaria di 2 g.

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

10 - 25	mezza dose	ogni 12 ore
< 10	mezza dose	ogni 24 ore

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

Non vi sono raccomandazioni sulla dose stabilita nei pazienti in dialisi peritoneale.

#### Insufficienza epatica

Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione epatica (vedere paragrafo 4.4).

#### Dose nei pazienti anziani

Nei pazienti anziani con normale funzionalità renale o valori di clearance della creatinina superiori a 50 ml/min non è necessario alcun aggiustamento della dose.

#### Popolazione pediatrica

##### *Bambini sotto i 3 mesi di età*

La sicurezza e l'efficacia di Meropenem nei bambini sotto i 3 mesi di età non sono state stabilite e il regime posologico ottimale non è stato identificato. Tuttavia, i dati limitati di farmacocinetica suggeriscono che 20 mg/kg ogni 8 ore possa essere un regime appropriato (vedere paragrafo 5.2).

##### *Bambini da 3 mesi a 11 anni d'età e con peso corporeo fino a 50 kg*

Il regime posologico raccomandato è mostrato nella tabella sottostante:

Infezione	Dose da somministrare ogni 8 ore
Polmonite grave inclusa quella acquisita in ospedale ed associata a ventilazione	10 o 20 mg/kg
Infezioni broncopolmonari nella fibrosi cistica	40 mg/kg
Infezioni complicate delle vie urinarie	10 o 20 mg/kg
Infezioni complicate intraaddominali	10 o 20 mg/kg
Infezioni complicate della cute e dei tessuti molli	10 o 20 mg/kg
Meningite batterica acuta	40 mg/kg
Gestione dei pazienti neutropenici con febbre	20 mg/kg

##### *Bambini sopra i 50 kg di peso corporeo*

Deve essere somministrata la dose degli adulti.

Non vi è esperienza nei bambini con compromissione renale.

Meropenem viene solitamente somministrato per infusione endovenosa in circa 15 - 30 minuti (vedere paragrafi 6.2, 6.3 e 6.6). Alternativamente, dosi fino a 20 mg/kg di meropenem possono essere somministrate come iniezione in bolo endovenoso della durata di circa 5 minuti. Ci sono dati limitati disponibili sulla sicurezza per supportare la

somministrazione di una dose da 40 mg/kg nei bambini come iniezione in bolo endovenoso.

Per le istruzioni sulla ricostituzione e diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere il paragrafo 6.6.

#### 4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati nel paragrafo 6.1.

Ipersensibilità ad uno qualsiasi degli altri agenti antibatterici carbapenemici.

Grave ipersensibilità (ad es. reazioni anafilattiche, gravi reazioni cutanee) ad ogni altro tipo di agente antibatterico betalattamico (ad es. penicilline o cefalosporine)

#### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

La scelta di meropenem per trattare un singolo paziente deve tenere in considerazione l'appropriatezza d'impiego di un agente batterico carbapenemico basata su fattori quali la gravità dell'infezione, la prevalenza della resistenza ad altri agenti antibatterici appropriati e il rischio di selezione per i batteri carbapenemo-resistenti.

*Resistenza a Enterobacteriaceae, Pseudomonas aeruginosa e Acinetobacter spp.*

La resistenza ai penemi di *Enterobacteriaceae, Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter* spp. varia in tutta l'Unione europea. I medici considerano la prevalenza locale di resistenza di questi batteri ai penemi.

*Reazioni di ipersensibilità*

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

I pazienti con anamnesi di ipersensibilità ai carbapenemi, alle penicilline o agli altri antibiotici betalattamici possono essere ipersensibili anche a Meropenem. Prima di iniziare la terapia con meropenem, deve essere fatta una ricerca molto accurata relativa a precedenti reazioni d'ipersensibilità agli antibiotici betalattamici.

Se si verificasse una grave reazione allergica, il medicinale deve essere interrotto e prese opportune misure.

*Coliti associate ad antibiotici*

Sono state riportate coliti antibiotico-associate e coliti pseudomembranose con quasi tutti gli agenti antibatterici, incluso meropenem, e possono variare come gravità da moderata a pericolose per la vita. Di conseguenza, è importante tenere in considerazione questa diagnosi nei pazienti che presentano diarrea durante o in seguito a somministrazione di meropenem (vedere paragrafo 4.8). L'interruzione della terapia con meropenem e la somministrazione di un trattamento specifico per il *Clostridium difficile* deve essere considerata.

Non devono essere somministrati medicinali che inibiscono la peristalsi.

*Convulsioni*

Durante il trattamento con carbapenemici, compreso il meropenem, sono state riportate non frequentemente convulsioni (vedere paragrafo 4.8).

#### *Monitoraggio della funzionalità epatica*

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

Uso nei pazienti con epatopatie: i pazienti con malattie epatiche preesistenti richiedono un attento monitoraggio della funzionalità epatica durante il trattamento con meropenem. Non è necessario alcun aggiustamento della dose (vedere paragrafo 4.2).

#### *Siero conversione al test diretto dell'antiglobulina (Coombs test)*

Può manifestarsi positività al test di Coombs diretto o indiretto durante il trattamento con meropenem.

#### *Uso concomitante di meropenem con acido valproico/sodio valproato/valpromide*

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

#### *Popolazione pediatrica*

Meropenem è approvato nei bambini sopra i tre anni di età. Sulla base dei limitati dati disponibili, non c'è alcuna evidenza di un aumentato rischio di qualsiasi reazione avversa al farmaco nei bambini. Tutte le segnalazioni ricevute erano coerenti con gli eventi osservati nella popolazione adulta.

Meropenem contiene sodio.

Meropenem Pfizer 500 mg Polvere per soluzione o per infusione contiene circa 2,0 mEq di sodio per flaconcino; da tenere in considerazione in persone che seguono una dieta a basso contenuto di sodio.

Meropenem Pfizer 1g Polvere per soluzione o per infusione contiene circa 4,0 mEq di sodio per flaconcino; da tenere in considerazione in persone che seguono una dieta a basso contenuto di sodio.

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

Non sono stati effettuati studi specifici di interazione con altri medicinali, ad eccezione del probenecid. Probenecid compete con il meropenem nella secrezione tubulare attiva, inibendo così l'escrezione renale di meropenem con conseguente aumento della sua emivita di eliminazione e della concentrazione plasmatica. E' richiesta cautela se probenecid è co-somministrato con meropenem.

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

È stata riportata diminuzione dei livelli di acido valproico nel sangue quando è co-somministrato con agenti carbapenemici risultante in una riduzione dei livelli di acido

valproico in circa due giorni del 60-100%. A causa del rapido inizio e dell'entità della diminuzione, la co-somministrazione di acido valproico/sodio valproato/valpromide con agenti carbapenemici non può essere considerata gestibile e pertanto deve essere evitata (vedere paragrafo 4.4).

#### *Anticoagulanti orali*

La somministrazione contemporanea di antibiotici con warfarin può aumentare il suo effetto anticoagulante. Vi sono molte segnalazioni dell'aumento dell'effetto anticoagulante di anticoagulanti somministrati per via orale, incluso warfarin nei pazienti che ricevevano contemporaneamente agenti antibatterici. Il rischio può variare con un'infezione latente, l'età e lo stato generale del paziente, cosicché è difficile valutare il contributo dell'antibiotico all'aumento dell'INR (International Normalised Ratio). Si raccomanda di controllare frequentemente l'INR durante e subito dopo la somministrazione di antibiotici con un agente anticoagulante orale.

### **4.6 Gravidanza, allattamento**

#### *Gravidanza*

Non vi sono o sono limitati i dati sull'uso di meropenem nelle donne in gravidanza. Gli studi animali non indicano effetti diretti o indiretti dannosi relativi alla tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Come misura precauzionale, è preferibile evitare l'uso di meropenem durante la gravidanza.

#### *Allattamento*

Modeste quantità di Meropenem sono state segnalate essere escrete nel latte di donna. Meropenem non deve essere impiegato nelle donne che allattano salvo nei casi in cui il potenziale beneficio per la donna giustifichi il potenziale rischio per il bambino.

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

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Tuttavia, quando si guidano veicoli e si usano macchinari, si deve tenere in considerazione che mal di testa parestesie e convulsioni sono state riportate per meropenem.

### **4.8 Effetti indesiderati**

#### Riassunto del profilo di sicurezza

In una rassegna di 4.872 pazienti con 5.026 esposizioni al trattamento con meropenem, le reazioni avverse correlate al meropenem riportate più frequentemente sono state diarrea (2,3%), eruzione cutanea (1,4%), nausea/vomito (1,4%) e infiammazione al sito di iniezione (1,1%). I più comuni eventi avversi di laboratorio correlati a meropenem sono stati trombocitosi (1,6%) e aumento degli enzimi epatici (1,5-4,3%).

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

#### *Effetti indesiderati in forma tabellare*

Nella tabella sottostante, tutte le reazioni avverse sono elencate secondo la classificazione per organi e sistemi e frequenza: molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune

( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); molto raro ( $< 1/10.000$ ) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono presentati in ordine decrescente di gravità.

<b>Classificazione per organi e sistemi</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Evento</b>
Infezioni e infestazioni	Non comune	Candidosi orale e vaginale
Patologie del sistema emolinfopoietico	Comune	Trombocitemia
	Non comune	Eosinofilia, trombocitopenia, leucopenia, neutropenia Agranulocitosi, anemia emolitica
Disturbi del sistema immunitario	Non comune	Angioedema, anafilassi (vedere paragrafi 4.3 e 4.4)
	Comune	Cefalea
Patologie del sistema nervoso	Non comune	Parestesie
	Raro	Convulsioni (vedere paragrafo 4.4)
	Comune	
Patologie gastrointestinali	Comune	Diarrea, vomito, nausea, dolore addominale
	Non comune	Colite associata all'antibiotico (vedere paragrafo 4.4)
Patologie epatobiliari	Comune	Aumento delle transaminasi, aumento delle fosfatasi alcaline ematiche, aumento della lattato deidrogenasi ematica
	Non comune	Aumento della bilirubina ematica
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune	Eruzione cutanea, prurito
	Non comune	Orticaria, Necrolisi epidermica tossica, sindrome di Stevens Johnson, eritema multiforme
	Non nota	Reazione al farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS syndrome)
Patologie renali ed urinarie	Non comune	Aumento della creatinina ematica, aumento dell'urea ematica
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune	Infiammazione, dolore
	Non comune	Tromboflebite, Dolore al sito di iniezione

---

### **Segnalazione delle reazioni avverse sospette**

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto rischio/beneficio del medicinale.

Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema di monitoraggio nazionale all'indirizzo <http://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

## **4.9 Sovradosaggio**

Un relativo sovradosaggio può essere possibile nei pazienti con compromissione renale se la dose non è aggiustata come descritto nel paragrafo 4.2. La limitata esperienza post-marketing indica che, nel caso si verificano reazioni avverse dopo sovradosaggio, queste rientrano nel profilo delle reazioni avverse descritte nel paragrafo 4.8 e sono generalmente di entità lieve e si risolvono sospendendo o riducendo la dose. Si deve considerare il trattamento sintomatico.

Nei soggetti con normale funzionalità renale, si avrà una rapida eliminazione renale. L'emodialisi è in grado di rimuovere meropenem e il suo metabolita.

## **5 PROPRIETA' FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: antibatterici per uso sistemico, carbapenemi, codice ATC: J01DH02

#### **Meccanismo d'azione**

Meropenem esercita la sua attività battericida inibendo la sintesi della parete cellulare nei batteri Gram-positivi e Gram-negativi attraverso il legame con le proteine leganti le penicilline (PBPs).

#### **Relazione farmacocinetica/farmacodinamica (PK.PD)**

Come con altri agenti antibatterici betalattamici, il periodo di tempo in cui la concentrazione di meropenem si mantiene superiore alla MIC ( $T > MIC$ ) si è mostrato essere meglio correlato con l'efficacia. Nei modelli preclinici meropenem ha mostrato attività quando le concentrazioni plasmatiche superavano la MIC dell'organismo infettante per circa il 40% dell'intervallo tra le dosi. Questo dato non è stato stabilito clinicamente.

#### **Meccanismo di resistenza**

La resistenza batterica al meropenem può risultare da:

- (1) diminuita permeabilità della membrana esterna dei batteri Gram-negativi (dovuta ad una diminuzione della produzione di porine)
- (2) ridotta affinità per le PBPs bersaglio
- (3) aumento dell'espressione dei componenti delle pompe di efflusso, e
- (4) produzione di betalattamasi che possono idrolizzare i carbapenemi.

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

Non esiste resistenza crociata a livello del sito bersaglio tra meropenem e agenti quali i chinoloni, gli aminoglicosidi, i macrolidi e classi di tetracicline. Tuttavia, i batteri possono mostrare resistenza ad una o più classi di agenti antibatterici quando il meccanismo coinvolto include l'impermeabilità e/o una/alcune pompa/e di efflusso.

### Breakpoints

I breakpoints clinici della European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) per la misurazione della MIC sono presentati di seguito.

#### Breakpoints EUCAST clinici in termini di MIC per meropenem (11-02-2013, v 3.1)

Organismo	Sensibile (S) (mg/l)	Resistente (R) (mg/l)
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤2	>8
<i>Pseudomonas</i> spp.	≤2	>8
<i>Actinobacter</i> spp.	≤2	>8
<i>Streptococcus</i> gruppi A, B, C e G	nota 6	nota 6
<i>Streptococcus pneumoniae</i> <sup>1</sup>	≤2	>2
<i>Viridans</i> gruppo streptococchi	≤2	>2
<i>Enterococcus</i> spp.	--	--
<i>Staphylococcus</i> <sup>2</sup> spp.	nota 3	nota 3
<i>Haemophilus influenzae</i> <sup>1</sup> e <i>Moraxella catarrhalis</i>	≤2	>2
<i>Neisseria meningitidis</i> <sup>2,4</sup>	≤0,25	>0,25
Anaerobi Gram-positivi eccetto <i>Clostridium difficile</i>	≤2	>8
Anaerobi Gram-negativi	≤2	>8
<i>Listeria monocytogenes</i>	≤0.25	>0.25
Breakpoints non correlati alla specie <sup>5</sup>	≤2	>8

<sup>1</sup> I breakpoints di meropenem per *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae* nella meningite sono 0,25/mg/L (sensibile) e 1 mg/L (resistente).

<sup>2</sup> Isolati con valori di MIC superiori al breakpoint di sensibilità sono molto rari o non ancora riportati. L'identificazione e i test di sensibilità antimicrobica su tali isolati devono essere ripetuti e se il risultato viene confermato l'isolato deve essere mandato ad un laboratorio di riferimento. Fino a quando il responso clinico non conferma la presenza di isolati con valori di MIC superiori all'attuale breakpoint di resistenza i microrganismi devono essere considerati come resistenti.

<sup>3</sup> La sensibilità degli stafilococchi ai carbapenemi è desunta dalla sensibilità alla cefoxitina.

<sup>4</sup> Breakpoints riguardano solo la meningite.

<sup>5</sup> I breakpoints non correlati alla specie sono stati determinati usando dati di PK/PD e sono indipendenti dalla distribuzione delle MIC specie specifiche. Devono essere usati solo per specie che non hanno punti di breakpoint specifici. I breakpoint non specie relativi

si basano sui seguenti dosaggi: i punti di breakpoint EUCAST si applicano a meropenem 1000 mg x 3 al giorno somministrato per via endovenosa in 30 minuti come dose più bassa. 2 g x 3 al giorno è stata presa in considerazione per le infezioni gravi e nel fissare il punto breakpoint I/R.

<sup>6</sup> La sensibilità ai beta-lattamici dei gruppi streptococchi A, B, C e G è desunta dalla sensibilità alla penicillina.

-- = Test di sensibilità non raccomandato, poiché la specie rappresenta un target di scarso valore per la terapia con il medicinale. Gli isolati possono essere segnalati come R senza test preliminari.

La prevalenza di forme di resistenza acquisita può variare geograficamente e con il tempo per selezionate specie ed è auspicabile disporre di informazioni locali sulla resistenza, particolarmente quando si trattano infezioni gravi. Se necessario, quando la diffusione della resistenza a livello locale è tale da mettere in dubbio l'utilità del farmaco in alcuni tipi di infezione, si dovrà consultare un esperto.

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

#### Specie comunemente sensibili

##### Aerobi Gram-positivi

*Enterococcus faecalis*<sup>s</sup>

*Staphylococcus aureus* (sensibili alla meticillina)<sup>f</sup>

*Staphylococcus species* (sensibile alla meticillina) compreso *Staphylococcus epidermidis*

*Streptococcus agalactiae* (Gruppo B)

Gruppo *Streptococcus milleri* (*S. anginosus*, *S. constellatus*, e *S. intermedius*)

*Streptococcus pneumoniae*

*Streptococcus pyogenes* (Gruppo A)

##### Aerobi Gram-negativi

*Citrobacter freundii*

*Citrobacter koseri*

*Enterobacter aerogenes*

*Enterobacter cloacae*

*Escherichia coli*

*Haemophilus influenzae*

*Klebsiella oxytoca*

*Klebsiella pneumoniae*

*Morganella morganii*

*Neisseria meningitidis*

*Proteus mirabilis*

*Proteus vulgaris*

*Serratia marcescens*

##### Anaerobi Gram-positivi

*Clostridium perfringens*

*Peptoniphilus asaccharolyticus*

*Peptostreptococcus species* (compreso *P. micros*, *P. anaerobius*, *P. magnus*)

##### Anaerobi Gram-negativi

*Bacteroides caccae*

Gruppo *Bacteroides fragilis*

*Prevotella bivia*

*Prevotella disiens*

Specie per le quali la resistenza acquisita può costituire un problema

Aerobi Gram-positivi

*Enterococcus faecium* <sup>§†</sup>

Aerobi Gram-negativi

Specie *Acinetobacter*

*Burkholderia cepacia*

*Pseudomonas aeruginosa*

Organismi intrinsecamente resistenti

Aerobi Gram-negativi

*Stenotrophomonas maltophilia*

Specie *Legionella*

Altri micro-organismi

*Chlamyphila pneumoniae*

*Chlamyphila psittaci*

*Coxiella burneti*

*Mycoplasma pneumoniae*

<sup>§</sup> Specie che mostrano una sensibilità naturale intermedia

<sup>‡</sup> Tutti gli stafilococchi meticillino-resistenti sono resistenti al meropenem

<sup>†</sup> Percentuale di resistenza  $\geq 50\%$  in uno o più paesi europei.

Morva e melioidosi: l'uso di meropenem negli esseri umani si basa su dati di sensibilità *in vitro* di *B. mallei* e *B. pseudomallei* e su dati umani limitati. Il medico deve fare riferimento ai documenti di consenso nazionali e/o internazionali rispetto al trattamento di morva e melioidosi.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

Nei soggetti sani l'emivita plasmatica media è di circa 1 ora; il volume medio di distribuzione è di circa 0,25 l/kg (11-27 l) e la clearance media è di 287 ml/min con 250 mg, che scende a 205 ml/min con 2 g. Dosi di 500, 1000 e 2000 mg infuse in 30 minuti determinano valori medi di C<sub>max</sub> pari rispettivamente a circa 23, 49 e 115 µg/ml; i corrispondenti valori di AUC sono stati pari a 39,3, 62,3 e 153 µg · h/ml. Dopo infusione di 5 minuti, i valori di C<sub>max</sub> sono di 52 e 112 µg/ml dopo dosi rispettivamente di 500 e 1000 mg. Nei soggetti con normale funzionalità renale dosi multiple somministrate ad intervalli di 8 ore non hanno determinato accumulo di meropenem.

Uno studio condotto su 12 pazienti trattati post-chirurgicamente con 1000 mg di meropenem ad intervalli di 8 ore per infezioni intra-addominali ha mostrato C<sub>max</sub> ed emivita comparabili a quelle dei soggetti normali, ma un volume di distribuzione maggiore di 27 l.

### Distribuzione

Il legame medio con le proteine plasmatiche del meropenem è di circa il 2% ed è indipendente dalla concentrazione. Dopo somministrazione rapida (5 minuti o meno) la farmacocinetica è biesponenziale, ma ciò è molto meno evidente dopo 30 minuti di infusione. Si è osservato che il meropenem ha una buona penetrazione nella maggior

parte dei fluidi e dei tessuti corporei, inclusi polmoni, secrezioni bronchiali, bile, liquido cerebrospinale, tessuti ginecologici, cute, fascia, muscoli ed essudati peritoneali.

#### Biotrasformazione

Meropenem viene metabolizzato per idrolisi dell'anello betalattamico che genera un metabolita microbiologicamente inattivo. In vitro meropenem mostra una sensibilità ridotta all'idrolisi della diidropeptidasi-I-umana (DHP-I) rispetto a imipenem e non vi è necessità di somministrazione congiunta di un inibitore della DHP-I.

#### Eliminazione

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

#### Insufficienza renale

La compromissione renale determina valori di AUC plasmatici maggiori ed emivita prolungata per meropenem. Ci sono stati aumenti dell'AUC di 2,4 volte nei pazienti con compromissione renale moderata (CrCL 33-74 ml/min), di 5 volte nella compromissione grave (CrCL 4-23 ml/min) e di 10 volte nei pazienti emodializzati (CrCL <2 ml/min) rispetto ai soggetti sani (CrCL >80 ml/min). Anche l'AUC del metabolita microbiologicamente inattivo ad anello aperto risulta considerevolmente aumentata nei pazienti con compromissione renale. Si raccomanda un aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione renale da moderata a grave (vedere paragrafo 4.2).

Il Meropenem viene rimosso dal circolo mediante emodialisi, con una clearance durante emodialisi maggiore di circa 4 volte rispetto ai pazienti anurici.

#### Insufficienza epatica

Uno studio in pazienti con cirrosi alcolica non ha mostrato effetti correlati all'epatopatia sulla farmacocinetica del meropenem dopo dosi ripetute.

#### Pazienti adulti

Gli studi farmacocinetici eseguiti nei pazienti non hanno mostrato differenze farmacocinetiche significative rispetto ai soggetti sani con funzione renale equivalente. Un modello di popolazione, sviluppato dai dati relativi a 79 pazienti con infezione intra-addominale o polmonite, ha mostrato una dipendenza del volume centrale sul peso, sulla clearance della creatinina e sull'età.

#### Pazienti pediatrici

La farmacocinetica nei lattanti e nei bambini con infezioni alle dosi di 10, 20 e 40 mg/kg ha mostrato valori di C<sub>max</sub> vicini a quelli registrati negli adulti dopo dosi di 500, 1000 e 2000 mg rispettivamente. Il confronto ha mostrato una farmacocinetica consistente fra le dosi e le emivite simili a quella osservata negli adulti in tutti i soggetti tranne che nei più giovani (<6 mesi t<sub>1/2</sub> 1,6 ore). I valori medi di clearance per meropenem erano di 5,8

ml/min/kg (6-12 anni), 6,2 ml/min/kg (2-5 anni), 5,3 ml/min/kg (6-23 mesi) e 4,3 ml/min/kg (2-5 mesi). Circa il 60% della dose viene escreta nelle urine nell'arco delle 12 ore come meropenem mentre un ulteriore 12% come metabolita. Le concentrazioni di meropenem nel liquido cerebrospinale dei bambini affetti da meningite sono pari a circa il 20% dei livelli plasmatici concomitanti, sebbene vi sia una significativa variabilità interindividuale.

La farmacocinetica del meropenem nei neonati che necessitano di trattamento antiinfettivo ha mostrato una clearance superiore nei neonati con età cronologica o gestazionale maggiore, con una emivita totale media di 2,9 ore. La simulazione Monte Carlo basata su un modello di popolazione farmacocinetica ha mostrato che un regime posologico di 20 mg/kg ad intervalli di 8 ore ha raggiunto il 60% T>MIC per lo *P. aeruginosa* nel 95% dei neonati pretermine e per il 91% dei neonati a termine.

#### Anziani

Gli studi di farmacocinetica in soggetti sani anziani (65-80 anni) hanno mostrato una riduzione della clearance plasmatica, correlata alla riduzione della clearance della creatinina associata all'età e con una riduzione minore per la clearance non renale. Non è richiesto aggiustamento della dose nei pazienti anziani, tranne in caso di compromissione renale da moderata a grave (vedere paragrafo 4.2).

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Gli studi condotti sull'animale indicano che meropenem è ben tollerato a livello renale. Evidenza istologica di danno renale tubulare si è osservata solo nel topo e nel cane a dosi uguali o superiori a 2000 mg/kg dopo una singola somministrazione ed oltre e nelle scimmie a 500 mg/kg in uno studio a 7 giorni.

Meropenem è generalmente ben tollerato a livello del sistema nervoso centrale. Sono stati osservati degli effetti negli studi di tossicità acuta nei roditori alle dosi superiori a 1000 mg/kg.

La DL<sub>50</sub> di meropenem per via endovenosa nei roditori è superiore a 2000 mg/kg.

Negli studi di tossicità per somministrazione ripetuta fino a 6 mesi sono stati osservati solo effetti minori, inclusa una diminuzione dei parametri dei globuli rossi nei cani.

Non c'è stata evidenza di potenziale mutageno in una batteria di test convenzionali e di tossicità a livello riproduttivo e teratogenico negli studi condotti nel ratto fino a 750 mg/kg e nella scimmia fino a 360 mg/kg.

Non c'è stata evidenza di aumento di sensibilità al meropenem negli animali giovani rispetto agli animali adulti. La formulazione endovenosa è stata ben tollerata negli studi animali.

L'unico metabolita di meropenem ha mostrato negli studi sugli animali un profilo simile di tossicità.

## **6 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Sodio carbonato anidro

## 6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

## 6.3 Perido di validità

Confezionamento integro:

2 anni

Dopo ricostituzione:

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

## 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Non congelare la soluzione ricostituita.

## 6.5 Natura e contenuto del contenitore

Meropenem 500 mg

674,4 mg di polvere in un flaconcino di vetro di tipo I da 20 ml con tappo (gomma bromobutilica grigia) con ghiera di alluminio flip off.

Meropenem 1 g

1348,8 mg di polvere in un flaconcino di vetro di tipo I da 30 ml (gomma bromobutilica grigia) con ghiera di alluminio flip off.

Questo medicinale è disponibile in confezioni da 1 o 10 flaconcini.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Iniezione

Meropenem per uso in bolo endovenoso deve essere ricostituito con acqua sterile per preparazioni iniettabili (5 ml per 250 mg di meropenem). Il medicinale deve essere ispezionato visivamente prima dell'uso per la presenza di particolato, danno al contenitore o cambio del colore (la soluzione deve essere da incolore a giallo paglierino). Il medicinale deve essere eliminato in presenza di tali difetti.

Infusione

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

Ogni flaconcino è monouso.

Per la preparazione della soluzione e la somministrazione devono essere impiegate tecniche standard di asepsi.

La soluzione deve essere agitata prima dell'uso.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

**7 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Pfizer Italia S.r.l. – Via Isonzo, 71 – 04100 Latina

**8 NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Meropenem Pfizer 500 mg Polvere per soluzione iniettabile o per infusione  
1 flaconcino in vetro AIC n. 039971015

Meropenem Pfizer 500 mg Polvere per soluzione iniettabile o per infusione  
10 flaconcini in vetro AIC n. 039971027

Meropenem Pfizer 1 g Polvere per soluzione iniettabile o per infusione  
1 flaconcino in vetro AIC n. 039971039

Meropenem Pfizer 1 g Polvere per soluzione iniettabile o per infusione  
10 flaconcini in vetro AIC n. 039971041

**9 DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO  
DELL'AUTORIZZAZIONE**

Gennaio 2011

**10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO**