SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Merocid®, 2000 mg, prašak za rastvor za infuziju

INN: meropenem

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica sadrži 2000 mg meropenema u obliku meropenem, trihidrata.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom:
Jedna bočica sa 2000 mg meropenema sadrži 416 mg natrijum-karbonata što odgovara približno 180 mg natrijuma (približno 7,83 mmol).

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za rastvor za infuziju.
Prašak bele do svetlo žute boje.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Merocid je indikovan kod odraslih i dece starije od 3 meseca za lečenje sledećih bakterijskih infekcija (videti odeljke 4.4 i 5.1):
- teška pneumonija, uključujući nozokomijalnu pneumoniju i pneumoniju povezanu sa mehaničkom ventilacijom,
- bronhopulmonalne infekcije kod cistične fibroze,
- komplikovane infekcije urinarnog trakta,
- komplikovane intra-abdominalne infekcije,
- intra- i postpartalne infekcije,
- komplikovane infekcije kože i mekih tkiva,
- akutni bakterijski meningitis.

Meropenem se takođe koristi za lečenje pacijenata sa bakterijemijom koja je povezana ili se sumnja da je povezana sa bilo kojom gore navedenom infekcijom.

Lek Merocid se može primeniti u lečenju febrilnih pacijenata sa neutropenijom ako se sumnja da je temperatura povišena usled bakterijske infekcije.

Treba uzeti u obzir važeće zvanične smernice za adekvatnu primenu antibiotika.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

U tabelama navedenim u nastavku su date opšte preporuke za doziranje.

Doza meropenema i trajanje lečenja određuju se u zavisnosti od vrste i težine infekcije, kao i kliničkog odgovora pacijenta.

Doze do 2 g tri puta dnevno kod odraslih i adolescenata, kao i doze do 40 mg/kg tri puta dnevno kod dece mogu biti odgovarajuće za lečenje nekih vrsta infekcija, kao što su infekcije izazvane manje osetljivim bakterijskim vrstama (npr. *Enterobacteriaceae, Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter spp.*) ili za lečenje veoma teških infekcija.

Dodatna prilagođavanja doziranja neophodna su kod lečenja pacijenata sa bubrežnom insuficijencijom (videti sledeću tabelu).

Odrasli i adolescenti

Infekcija	**Primenjena doza na svakih 8 sati**
Teška pneumonija, uključujući nozokomijalnu pneumoniju i pneumoniju povezanu sa mehaničkom ventilacijom	500 mg ili 1 g
Bronhopulmonalne infekcije kod cistične fibroze	2 g
Komplikovane infekcije urinarnog trakta	500 mg ili 1 g
Komplikovane intraabdominalne infekcije	500 mg ili 1 g
Intra- i postpartalne infekcije	500 mg ili 1 g
Komplikovane infekcije kože i mekih tkiva	500 mg ili 1 g
Akutni bakterijski meningitis	2 g
Lečenje pacijenata sa febrilnom neutropenijom	1 g

Lek Merocid se uobičajeno primenjuje intavenskom infuzijom tokom 15 do 30 minuta (videti odeljke 6.2, 6.3 i 6.6).

Alternativno, doza do 1 g se može primeniti kao intravenska bolus injekcija tokom 5 minuta. Nema podataka o bezbednoj primeni 2 g meropenema u vidu intravenske bolus injekcije kod odraslih.

Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega
Potrebno je prilagođavanje doze kod odraslih i adolescenata kod kojih je klirens kreatinina < 51 ml/min, na način prikazan u sledećoj tabeli. Podaci o prilagođavanju pojedinačne doze od 2 g na način naveden u sledećoj tabeli, su ograničeni.

Klirens kreatinina (ml/min)	**Doza (na osnovu pojedinačnih doza 500 mg, 1 g, 2 g, videti prethodnu tabelu)**	**Učestalost**
26 - 50	jedna pojedinačna doza	svakih 12 sati
10 - 25	jedna polovina pojedinačne doze	svakih 12 sati
< 10	jedna polovina pojedinačne doze	svaka 24 sata

Meropenem se može ukloniti hemodijalizom i hemofiltracijom. Odgovarajuću dozu treba primeniti nakon završetka ciklusa hemodijalize.

Nema utvrđenih preporuka za doziranje kod pacijenata na peritonealnoj dijalizi.

Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre
Nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre (videti odeljak 4.4).

Doziranje kod starijih pacijenata
Nije potrebno prilagođavanje doze kod starijih pacijenata sa očuvanom funkcijom bubrega ili klirensom kreatinina većim od 50 ml/min.

Pedijatrijska populacija
Deca uzrasta do 3 meseca:
Bezbednost i efikasnost primene meropenema kao i optimalan režim doziranja kod dece uzrasta do 3 meseca nisu ustanovljeni. Međutim, ograničeni farmakokinetički podaci ukazuju na to da bi adekvatan režim doziranja mogao biti 20 mg/kg svakih 8 sati (videti odeljak 5.2).

Deca uzrasta od 3 meseca do 11 godina i do 50 kg telesne mase:
Preporučeni režim doziranja je prikazan u sledećoj tabeli:

Infekcija	**Primenjena doza na svakih 8 sati**
Teška pneumonija, uključujući nozokomijalnu pneumoniju i pneumoniju povezanu sa mehaničkom ventilacijom	10 ili 20 mg/kg
Bronhopulmonalne infekcije kod cistične fibroze	40 mg/kg
Komplikovane infekcije urinarnog trakta	10 ili 20 mg/kg
Komplikovane intraabdominalne infekcije	10 ili 20 mg/kg
Komplikovane infekcije kože i mekih tkiva	10 ili 20 mg/kg
Akutni bakterijski meningitis	40 mg/kg
Lečenje pacijenata sa febrilnom neutropenijom	20 mg/kg

Deca sa telesnom masom preko 50 kg:
Treba primenjivati dozu za odrasle.

Deca sa oštećenjem funkcije bubrega:
Ne postoje iskustva o primeni leka kod ovih pacijenata.

Način primene
Meropenem se obično primenjuje putem intravenske infuzije, tokom 15-30 minuta (videti odeljke 6.2, 6.3 i 6.6). Alternativno, doze meropenema do 20 mg/kg se mogu davati u vidu intravenske bolus injekcije, tokom 5 minuta. Nema podataka o bezbednoj primeni 40 mg/kg meropenema kod dece u vidu intravenske bolus injekcije.
Za uputstvo za rekonstituisanje leka pre primene videti odeljak 6.6.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1;
Preosetljivost na bilo koji drugi karbapenemski antibiotik;
Teške reakcija preosetljivosti (npr. anafilaktička reakcija, teška kožna reakcija) na druge beta-laktamske antibiotike (npr. peniciline, cefalosporine).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Prilikom izbora meropenema u terapiji svakog pojedinačnog pacijenta treba uzeti u obzir prikladnosti primene karbapenemskog antibiotika u zavisnosti od težine infekcije, mogućnosti pojave rezistencije na

druge odgovarajuće antibiotike i rizika pogrešnog izbora za lečenje infekcije izazvane karbapenem-rezistentnom bakterijom.

Rezistencija sojeva *Enterobacteriaceae, Pseudomonas aeruginosa* i *Acinetobacter spp.*
Rezistencija sojeva *Enterobacteriaceae, Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter* spp. na antibiotike sa penemskom strukturom varira širom Evropske Unije. Lekarima koji propisuju lek savetuje se da uzmu u obzir lokalnu prevalencu rezistencije navedenih bakterija na antibiotike sa penemskom strukturom.

Reakcije preosetljivosti
Kao i kod primene drugih beta-laktamskih antibiotika, prijavljena je pojava ozbiljne i ponekad fatalne reakcije preosetljivosti (videti odeljke 4.3 i 4.8).
Pacijenti koji su imali reakcije preosetljivosti na karbapeneme, peniciline ili ostale beta-laktamske antibiotike mogu biti preosetljivi i na meropenem. Pre započinjanja terapije meropenemom, neophodno je pažljivo ispitati ranije pojave reakcija preosetljivosti na beta-laktamske antibiotike.
Ukoliko dođe do pojave teškog oblika alergijske reakcije, potrebno je prekinuti sa primenom leka i preduzeti odgovarajuće mere.
Teške kožne neželjene reakcije (engl. *Severe Cutaneous Adverse Reactions*, SCAR), kao
što su *Stevens-Johnson*-ov sindrom (SJS), toksična epidermalna nekroliza (TEN), reakcija na lek sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*, DRESS), *erythema multiforme* (EM) i akutna generalizovana egzantematozna pustuloza (AGEP) prijavljene su kod pacijenata koji su primali meropenem (videti odeljak 4.8). Ukoliko se pojave znaci i simptomi koji ukazuju na te reakcije, primena meropenema se mora odmah obustaviti i treba razmotriti primenu druge terapijske opcije.
Kod drugih beta-laktamskih antibiotika bilo je prijava o reakcijama preosetljivosti koje su napredovale do *Kounis*-ovog sindroma (akutni alergijski koronarni arteriospazam koji može dovesti do infarkta miokarda) (videti odeljak 4.8).

Rabdomioliza
Prijavljena je rabdomioliza povezana sa upotrebom meropenema. Ukoliko se pojave znaci ili simptomi koji ukazuju na rabdomiolizu, primena meropenema se mora obustaviti i započeti odgovarajuća terapija (videti odeljak 4.8).

Oštećenje jetre izazvano lekovima (engl. *Drug-induced liver injury*, DILI)
Tokom primene meropenema treba pažljivo kontrolisati funkciju jetre zbog rizika od oštećenja jetre izazvanog lekovima (engl. *Drug-induced liver injury*, DILI) (videti odeljak 4.8). Ukoliko dođe do ozbiljnog oštećenja jetre, potrerbno je razmotriti prekid lečenja u skladu sa kliničkom procenom. Meropenem treba ponovo uvesti samo ukoliko se proceni da je njegova primena neophodna za lečenje.
Primena kod pacijenata sa oboljenjem jetre: kod pacijenata sa ranije postojećim poremećajem funkcije jetre potrebno je pratiti funkciju jetre tokom terapije meropenemom. Nije neophodno prilagođavanje doze (videti odeljak 4.2).

Kolitis povezan sa upotrebom antibiotika
Prijavljeni su kolitis povezan sa upotrebom antibiotika i pseudomembranozni kolitis prilikom upotrebe skoro svakog antibiotika, uključujući i meropenem, a mogu se rangirati po ozbiljnosti od blage forme do životno ugrožavajuće. Stoga je važno uzeti u obzir ovu dijagnozu u slučaju pojave dijareje tokom ili nakon primene meropenema (videti odeljak 4.8). Treba razmotriti prekid terapije meropenemom i primenu specifične terapije za *Clostridium difficile*. Ne treba davati lekove koji usporavaju peristaltiku creva.

Konvulzije
Konvulzije su retko prijavljivane tokom terapije karbapenemima, uključujući meropenem (videti odeljak 4.8).

Direktni antiglobulinski test (*Coombs*-ov test) serokonverzije
Tokom lečenja meropenemom može doći do pojave pozitivnog direktnog ili indirektnog *Coombs*-ovog testa.

Istovremena primena sa valproinskom kiselinom/natrijum-valproatom/valpromidom
Ne preporučuje se istovremena primena meropenema i valproinske kiseline/natrijum-valproata/valpromida (videti odeljak 4.5).

Lek Merocid sadrži natrijum.
Ovaj lek sadrži 180 mg natrijuma po bočici, što odgovara 9 % maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrijuma prema preporukama SZO za odraslu osobu.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Nisu sprovedene specifične studije interakcija, osim sa probenicidom.

Probenecid stupa u kompeticiju sa meropenemom na nivou aktivne tubularne sekrecije i na taj način inhibira izlučivanje meropenema putem bubrega što utiče na produžavanje poluvremena eliminacije i povećanje koncentracije meropenema u plazmi. Potreban je oprez ukoliko se probenecid daje u isto vreme sa meropenemom.

Potencijalno dejstvo meropenema na vezivanje drugih lekova za proteine plazme i njihov metabolizam nije ispitivano. Međutim, vezivanje meropenema za proteine plazme je toliko malo da se ne očekuje bilo koja interakcija koja bi se objasnila ovim mehanizmom.

Smanjenje koncentracije valproinske kiseline u krvi je zabeleženo pri istovremenoj primeni sa karbapenemima što dovodi do 60-100 % smanjenja koncentracije valproinske kiseline za oko dva dana. Usled brzog efekta i visokog stepena smanjenja koncentracije, istovremena primena valproinske kiseline/natrijum-valproata/valpromida i karbapenema nije pogodna i zbog toga je treba izbegavati (videti odeljak 4.4).

Oralni antikoagulansi
Istovremena primena antibiotika sa varfarinom može pojačati njegov antikoagulantni efekat. Postoji veliki broj prijava o povećanju antikoagulantnog efekta oralno primenjenih antikoagulanasa, uključujući varfarin, kod pacijenata koji istovremeno uzimaju antibiotike. Rizik može varirati u zavisnosti od infekcije, starosti i opšteg stanja pacijenta, pa je teško zaista proceniti uticaj antibiotika na povećanje INR vrednosti (engl. *international normalised ratio*). Preporučuje se često praćenje vrednosti INR tokom i odmah pri započinjanju istovremene terapije antibioticima i oralnim antikoagulansima.

Pedijatrijska populacija
Ispitivanja interakcija su sprovedena samo kod odraslih.

4.6. Trudnoća i dojenje

Trudnoća
Podaci o primeni meropenema kod trudnica ne postoje ili su ograničeni.
Studije na životinjama nisu pokazale direktno ili indirektno štetno dejstvo ovog leka u smislu reproduktivne toksičnosti (videti odeljak 5.3).
Kao mera predostrožnosti, preporučuje se da se primena meropenema izbegava za vreme trudnoće.

Dojenje
Zabeleženo je da se male količine meropenema izlučuju u majčino mleko. Meropenem ne treba koristiti kod žena koje doje, osim ako potencijalna korist za majku opravdava potencijalni rizik za bebu.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Nisu sprovedene studije uticaja na sposobnosti upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Ipak, ako se upravlja vozilima ili rukuje mašinama, treba uzeti u obzir da su prilikom primene meropenema prijavljeni glavobolja, parestezija i konvulzije.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Pregledom podataka od 4872 pacijenta kod kojih je primenjeno 5026 terapijskih ciklusa meropenemom, prijavljene su najčešće neželjene reakcije: dijareja (2,3 %), osip (1,4 %), mučnina/povraćanje (1,4 %) i zapaljenje na mestu primene injekcije (1,1 %). Najčešća neželjena dejstva meropenema vezano za laboratorijske nalaze su bila trombocitoza (1,6 %) i povećanje nivoa enzima jetre (1,5 - 4,3 %).

Tabelarni prikaz neželjenih dejstava

Sve neželjene reakcije su prikazana u sledećoj tabeli i klasifikovane su po sistemu organa i učestalosti: veoma često (≥ 1/10), često (≥ 1/100 do <1/10), povremeno (≥ 1/1000 do <1/100), retko (≥ 1/10000 do < 1/1000), veoma retko (< 1/10000) i nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka). U okviru svake podele po učestalosti, neželjena dejstva su prikazana po opadajućoj ozbiljnosti.

Klasa sistema organa	**Učestalost**	**Neželjeno dejstvo**
Infekcije i infestacije	Povremeno	Oralna i vaginalna kandidijaza
Poremećaji krvi i limfnog sistema	Često	Trombocitemija
	Povremeno	Agranulocitoza, hemolitička anemija, trombocitopenija, neutropenija, leukopenija, eozinofilija
Poremećaji imunskog sistema	Povremeno	Anafilaksa (videti odeljke 4.3 i 4.4), angioedem
Poremećaji nervnog sistema	Često	Glavobolja
Psihijatrijski poremećaji	Retko	Delirijum
	Povremeno	Parestezija
	Retko	Konvulzije (videti odeljak 4.4.)
Poremećaji metabolizma i ishrane	Povremeno	Hipokalemija
Gastrointestinalni poremećaji	Često	Dijareja, bol u abdomenu, povraćanje, mučnina
	Povremeno	Kolitis povezan sa upotrebom antibiotika (videti odeljak 4.4)
Hepatobilijarni poremećaji	Često	Povećane vrednosti transaminaza, povećane vrednosti alkalne fosfataze i povećane vrednosti laktat dehidrogenaze u krvi
	Povremeno	Povećane vrednosti bilirubina u krvi, oštećenje jetre izazvano lekovima (engl. *Drug-induced liver injury*, DILI) *
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Često	Osip, pruritus
	Povremeno	Toksična epidermalna nekroliza, *Stevens-Johnson*-ov sindrom, *erythema multiforme* (videti odeljak 4.4), urtikarija
	Nepoznato	Reakcija na lek sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS sindrom), akutna generalizovana egzantematozna pustuloza (AGEP) (videti odeljak 4.4)
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	Nepoznato	Rabdomioliza
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	Povremeno	Povećanje koncentracije kreatinina i uree u krvi

Poremećaji metabolizma i ishrane	Povremeno	Hipokalijemija
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Često	Zapaljenje, bol
	Povremeno	Tromboflebitis, bol na mestu primene injekcije

* Oštećenje jetre izazvano lekovima (engl. *Drug-induced liver injury,* DILI) uključuje hepaqtitis i otkazivanje jetre.

Opis odabranih neželjenih reakcija
Kounis-ov sindrom
Akutni koronarni sindrom povezan sa alergijskom reakcijom (*Kounis*-ov sindrom) je prijavljen kod drugih betalaktamskih antibiotika (videti odeljak 4.4).

Pedijatrijska populacija
Lek Merocid je odobren za upotrebu kod dece starije od 3 meseca. Na osnovu ograničenih dostupnih podataka, nema dokaza o povećanom riziku od bilo kakvih neželjenih reakcija kod dece. Svi dobijeni izveštaji bili su u skladu sa događajima koji su zabeleženi kod odrasle populacije.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Moguće je relativno predoziranje kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega ako doza nije prilagođena prema preporuci iz odeljka 4.2. Ograničeno postmarketinško iskustvo pokazuje da su neželjene reakcije koje se javljaju usled predoziranja u skladu sa opisanim profilom neželjenih reakcija u odeljku 4.8. i obično su blage i prestaju sa smanjenjem doze ili po prestanku primene meropenema. Ponekad je potrebna simptomatska terapija.

Kod osoba sa normalnom funkcijom bubrega dolazi do brze eliminacije putem bubrega.

Meropenem i njegovi metaboliti se eliminišu hemodijalizom.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Antibakterijski lekovi za sistemsku primenu, karbapenemi

ATC šifra: J01DH02

Mehanizam dejstva
Meropenem ispoljava svoju baktericidnu aktivnost inhibicijom sinteze bakterijskog ćelijskog zida kod gram-pozitivnih i gram-negativnih bakterija, vezivanjem za penicilin vezujuće proteine (engl. *penicillin-binding proteins*, PBPs).

Odnos farmakokinetika/farmakodinamika
Slično ostalim beta-laktamskim antibioticima, pokazano je da je dužina vremena u kome je koncentracija meropenema veća od minimalne inhibitorne koncentracije (T>MIK) u korelaciji sa njegovom efikasnošću. Na pretkliničkim modelima meropenem je ispoljio aktivnost kada je plazma koncentracija meropenema bila veća od minimalne inhibitorne koncentracije za datog uzročnika tokom oko 40 % doznog intervala. U kliničkim uslovima ova ciljna vrednost nije potvrđena.

Mehanizam rezistencije
Pojava bakterijske rezistencije na meropenem je rezultat: (1) smanjene propustljivosti spoljašnje membrane gram-negativnih bakterija (zbog smanjene produkcije porina) (2) smanjenog afiniteta ciljnih penicilin vezujućih proteina (3) povećane ekspresije komponenti efluks pumpi (4) produkcije beta-laktamaza koje hidrolizuju karbapeneme.

U okviru Evropske Unije postoje lokalizovane grupe infekcija uzrokovane karbapenem-rezistentnim bakterijama.

Ne postoji ciljana ukrštena rezistencija između meropenema i lekova iz grupe hinolona, aminoglikozida, makrolida i tetraciklina. Međutim, bakterija može pokazivati rezistenciju na više od jedne grupe antibiotika onda kada je rezistencija rezultat nepropustljivosti membrane i/ili efluks pumpe (pumpi).

Granične vrednosti
Kliničke granične vrednosti minimalne inhibitorne koncentracije (MIK) koje je utvrdio Evropski odbor za ispitivanje antimikrobne osetljivosti *(*engl. *European Committee for Antimicrobial Sensitivity Testing*, EUCAST*)* su prikazane na sledećem linku:
https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx
Prevalenca stečene rezistencije može da varira geografski i vremenski za određene sojeve, pa su poželjne, naročito kod teških infekcija, lokalne informacije o rezistentnosti za izolovane vrste. Ako je neophodno, može se tražiti mišljenje stručnjaka kad je lokalna prevalenca rezistencije takva da je korist od terapije lekom kod nekih tipova infekcije sporna.

Na osnovu kliničkog iskustva i terapijskih vodiča napravljena je sledeća lista patogena:

Uobičajeno osetljivi sojevi
Gram-pozitivne aerobne bakterije
Enterococcus faecalis[a]
Staphylococcus aureus (osetljive na meticilin)[b]
Staphylococcus species (osetljive na meticilin) uključujući *Staphylococcus epidermidis*
Streptococcus agalactiae (grupa B)
Streptococcus milleri grupa (*S. anginosus, S. constellatus i S. intermedius*)
Streptococcus pneumoniae
Streptococcus pyogenes (grupa A)

Gram-negativne aerobne bakterije
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

Gram-pozitivne anaerobne bakterije
Clostridium perfringens
Peptoniphilus asaccharolyticus
Peptostreptococcus species (uključujući P. micros, P. anaerobius, P. magnus)

Gram-negativne anaerobne bakterije
Bacteroides caccae
Bacteroides fragilis grupa
Prevotella bivia
Prevotella disiens

Sojevi kod kojih stečena rezistencija može predstavljati problem
Gram-pozitivne aerobne bakterije
Enterococcus faecium[a,c]

Gram-negativne aerobne bakterije
Acinetobacter species
Burkholderia cepacia
Pseudomonas aeruginosa

Prirodno rezistentni mikroorganizmi
Gram-negativne aerobne bakterije
Stenotrophomonas maltophilia
Legionella species

Drugi mikroorganizmi
Chlamydophila pneumoniae
Chlamydophila psittaci
Coxiella burnetti
Mycoplasma pneumoniae

[a] sojevi koji pokazuju prirodnu srednju osetljivost
[b] svi meticilin rezistentni stafilokoki su rezistentni na meropenem
[c] stopa rezistencije ≥ 50% u jednoj ili više EU zemalja.

Sakagija i meloidoza: Primena meropenema kod ljudi bazira se na *in vitro* osetljivosti *B.mallei* i *B. pseudomallei* i na ograničenim podacima o primeni kod ljudi. Ordinirajući lekar treba da se osloni na nacionalne i /ili internacionalne smernice za lečenje sakagije i meloidoze.

5.2. Farmakokinetički podaci

Kod zdravih ispitanika srednje poluvreme eliminacije iz plazme iznosi oko 1 sat, srednja vrednost volumena distribucije je oko 0,25 l/kg (11-27 l), i srednji klirens je 287 ml/min pri dozi od 250 mg i smanjuje se do 205 ml/min pri dozi od 2 g. Doze od 500, 1000 i 2000 mg koje se primenjuju putem intravenske infuzije tokom 30 minuta daju C_{max} od približno 23, 49 i 115 mikrograma/ml, odgovarajuće PIK vrednosti su 39,3, 62,3 i 153 mikrogram.h/ml. Nakon primene infuzije tokom 5 minuta, vrednosti C_{max} iznosile su 52 i 112 mikrograma/ml nakon primene doze od 500 i 1000 mg. Kada se primenjuju ponovljene doze meropenema u intervalima od po 8 sati, kod osoba sa očuvanom funkcijom bubrega ne dolazi do akumulacije leka u organizmu.

U studiji sa 12 pacijenata koji su postoperativno primali meropenem u dozi od 1000 mg na svakih 8 sati zbog intraabdominalnih infekcija, pokazano je da su postignute vrednosti C_{max} i poluvremena eliminacije iz plazme uporedivi sa zdravim ispitanicima, ali da je volumen distribucije bio veći (27 l).

Distribucija
Prosečno vezivanje meropenema za proteine plazme je oko 2 % i ne zavisi od koncentracije leka. Nakon brze primene (5 minuta ili manje) farmakokinetika je bieksponencijalna, ali ovo je mnogo manje evidentno nakon 30-minutne infuzije. Meropenem dobro prodire u većinu telesnih tečnosti i telesnih tkiva uključujući: pluća, bronhijalni sekret, žuč, cerebrospinalnu tečnost, ginekološka tkiva, kožu, fascije, mišiće i peritonealni eksudat.

Biotransformacija
Meropenem se metaboliše hidrolizom beta-laktamskog prstena, prelazeći u mikrobiološki neaktivni metabolit. U *in vitro* uslovima meropenem pokazuje slabiju osetljivost na hidrolizu humanim dehidropeptidazama-I (DHP-I) u poređenju sa imipenemom, te ne postoji potreba za istovremenom primenom inhibitora DHP-I.

Eliminacija
Meropenem se pretežno izlučuje nepromenjen preko bubrega; oko 70 % (50-75 %) doze se izluči u nepromenjenom obliku tokom 12 sati. Preostalih 28 % se nalazi u obliku mikrobiološki neaktivnog metabolita. Putem fecesa eliminiše se oko 2 % ukupne doze. Izmereni renalni klirens i efekat probenecida pokazuju da meropenem podleže i filtraciji i tubularnoj sekreciji.

Insuficijencija bubrega
Oštećenje funkcije bubrega dovodi do veće vrednosti PIK i dužeg poluvremena eliminacije meropenema. PIK se povećava 2,4 puta kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije bubrega (CrCL 33-74 ml/min), 5 puta kod teškog oštećenja funkcije bubrega (CrCL 4-23 ml/min) i 10 puta kod pacijenata na hemodijalizi (CrCL <2 ml/min) u odnosu na zdrave osobe (CrCL> 80 ml/min). PIK mikrobiološki neaktivnog metabolita sa otvorenim prstenom se takođe značajno povećava kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega. Preporučuje se prilagođavanje doze kod pacijenata sa umerenim do teškim oštećenjem funkcije bubrega (videti odeljak 4.2).

Meropenem se eliminiše hemodijalizom, a klirens tokom hemodijalize je oko 4 puta veći nego kod pacijenata sa anurijom.

Insuficijencija jetre
Rezultati studije kod pacijenata sa alkoholnom cirozom pokazali su da oboljenje jetre ne utiče na farmakokinetiku meropenema nakon ponovljene doze.

Odrasli pacijenti
Farmakokinetička ispitivanja kod pacijenata su pokazala da nema značajnih farmakokinetičkih razlika u odnosu na zdrave osobe sa istom bubrežnom funkcijom. Populacioni model koji je razvijen iz ispitivanja na 79 pacijenata sa intraabdominalnom infekcijom ili pneumonijom je pokazao zavisnost centralnog volumena od telesne mase pacijenta i klirensa od klirensa kreatinina i starosnog doba.

Pedijatrijska populacija
Ispitivanjem farmakokinetike kod odojčadi i dece sa infekcijom, pri dozama od 10, 20 i 40 mg/kg, pokazano je da vrednosti C_{max} odgovaraju onima kod odraslih nakon primene doza od 500 mg, 1000 mg i 2000 mg. Poređenjem je pokazana konzistentna farmakokinetika između doza i poluvremena eliminacije slično onima zapaženim kod odraslih, osim kod najmlađih ispitanika (kod dece mlađe od 6 meseci poluvreme eliminacije je 1,6 sata). Srednje vrednosti klirensa meropenema su bile 5,8 ml/min/kg (kod dece uzrasta 6-12 godina), 6,2 ml/min/kg (kod dece uzrasta 2-5 godina), 5,3 ml/min/kg (kod dece uzrasta 6-23 meseci) i 4,3 ml/min/kg (kod odojčadi uzrasta 2-5 meseci). Približno 60 % doze se izluči urinom tokom 12 sati u nepromenjenom obliku, a 12 % u obliku metabolita. Koncentracija meropenema u cerebrospinalnoj tečnosti kod dece sa meningitisom je oko 20 % koncentracije u plazmi, ali postoje značajne interindividualne razlike.

Ispitivanje farmakokinetike meropenema kod novorođenčadi kojima je neophodna antibiotska terapija pokazalo je veću vrednost klirensa kod novorođenčadi sa većom hronološkom ili gestacionom starošću i ukupno prosečno poluvreme eliminacije od oko 2,9 sati. *Monte Karlo* simulacija zasnovana na populacionom farmakokinetičkom modelu je pokazala da se režimom doziranja od 20 mg/kg na svakih 8 sati postiže 60

%T>MIK za *Pseudomonas aeruginosa* kod 95 % prevremeno rođene dece i 91 % kod dece koja su rođena u terminu.

Stariji pacijenti
Rezultati farmakokinetičkih studija sa zdravim starijim ispitanicima (starosti 65-80 godina) su pokazali da dolazi do smanjenja klirensa leka iz plazme, koji je u korelaciji sa smanjenjem klirensa kreatinina zavisnog od starosti kao i manjeg smanjenja nebubrežnog klirensa. Nije potrebno prilagođavanje doze kod starijih pacijenata, osim u slučajevima umerenog do teškog oštećenja funkcije bubrega (videti odeljak 4.2).

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka
Studije na životinjama ukazuju na dobru renalnu podnošljivost meropenema. Histološki dokazi oštećenja tubula bubrega uočeni su kod miševa i pasa samo pri dozama od 2000 mg/kg i većim nakon jednokratne primene i kod majmuna pri dozama od 500 mg/kg tokom sedmodnevne studije.

Meropenem se u principu dobro podnosi od strane centralnog nervnog sistema. Efekti se vide u studijama akutne toksičnosti kod glodara pri dozama većim od 1000 mg/kg.

Kod primene i.v. doze LD_{50} vrednost kod glodara je veća od 2000 mg/kg.

U studijama ponovljenog doziranja (do 6 meseci) kod pasa uočeni su samo manji efekti, uključujući smanjenje parametara crvenih krvnih zrnaca.

Nema dokaza o mutagenom potencijalu meropenema (na osnovu konvencionalnih testova) i nema dokaza o reproduktivnoj toksičnosti, uključujući teratogeni potencijal pri dozama do 750 mg/kg u studijama na pacovima i do 360 mg/kg u studijama na majmunima.

Nema dokaza o povećanoj osetljivosti na meropenem kod mladunaca u odnosu na odrasle životinje. Intravenska formulacija se dobro podnosila u studijama na životinjama.

Jedan metabolit meropenema je pokazao sličan profil toksičnosti kao meropenem u studijama na životinjama.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Natrijum-karbonat.

6.2. Inkompatibilnost

Ovaj lek se ne sme mešati sa drugim lekovima, osim sa onima koji su navedeni u odeljku 6.6.

6.3. Rok upotrebe

Rok upotrebe neotvorenog leka:
3 godine

Nakon rekonstitucije:
Primena intravenske infuzije
Rastvor za intravensku infuziju priprema se rastvaranjem leka u 0,9% (9 mg/ml) rastvoru natrijum-hlorida ili u 5% (50 mg/ml) rastvoru glukoze (dekstroze) do finalne koncentracije od 1 do 20 mg/ml.
Rekonstituisani rastvor za intravensku infuziju upotrebiti odmah. Vremenski interval između početka rekonstitucije I završetka intravenske infuzije ne sme biti duži od jednog sata.

Rekonstituisani rastvor ne zamrzavati.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Uslovi čuvanja neotvorenog leka:
Ovaj lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

Za uslove čuvanja nakon rekonstitucije/razblaživanja leka, videti odeljak 6.3.

Rekonstituisani rastvor ne zamrzavati.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je bezbojna staklena bočica (staklo tip I) od 50 ml, zatvorena gumenim (brombutil guma) čepom tamno sive boje i aluminijumskim prstenom sa plastičnim (polipropilenskim) *flip-off* poklopcem zelene boje.

Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 6 bočica sa praškom za rastvor za infuziju i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Za intravensku infuziju, bočice meropenema mogu biti direktno rekonstituisane sa 0,9 % rastvorom natrijum-hlorida ili 5 % rastvorom glukoze (dekstroze).

Svaka bočica je namenjena samo za jednokratnu upotrebu.

Tokom pripreme i primene rastvora moraju se poštovati osnovni principi aseptičnog rada.

Pripremljen rastvor promućkati pre upotrebe.

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

PHARMASWISS D.O.O., BEOGRAD, Batajnički drum 5 A, Beograd

8. BROJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

000461402 2023

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 29.09.2026.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Seprembar 2026.