

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

MEROZAN, 500 mg, prašak za rastvor za injekciju/infuziju
MEROZAN, 1000 mg, prašak za rastvor za injekciju/infuziju

INN: meropenem

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

MEROZAN, 500 mg, prašak za rastvor za injekciju/infuziju
Jedna bočica sadrži 500 mg meropenema (u obliku, meropenem trihidrata).

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom:

Jedna bočica od 500 mg meropenema sadrži 104 mg natrijum-karbonata, bezvodnog što odgovara približno 2 mmol (približno 45 mg) natrijuma.

MEROZAN, 1000 mg, prašak za rastvor za injekciju/infuziju:

Jedna bočica sadrži 1000 mg meropenema (u obliku, meropenem trihidrata).

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom:

Jedna bočica od 1000 mg meropenema sadrži 208 mg natrijum-karbonata, bezvodnog što odgovara približno 4 mmol (približno 90 mg) natrijuma.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za rastvor za injekciju/infuziju.

Prašak: kristalni prašak bele do svetložute boje, bez vidljivih aglomerata.
Rekonstituisan rastvor: bistar rastvor bez prisustva mehaničkih onečišćenja

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek MEROZAN je indikovano kod odraslih i dece uzrasta od 3 meseca i starijih 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 post-partalne infekcije,
- komplikovane infekcije kože i mekih tkiva,
- akutni bakterijski meningitis.

Lek MEROZAN se može primeniti u lečenju febrilnih pacijenata sa neutropenijom ako se sumnja da je povišena telesna temperatura posledica bakterijske infekcije.

Lek MEROZAN se takođe koristi za lečenje bakterijemije koja je povezana ili se sumnja da je povezana sa bilo kojom gore navedenom infekcijom.

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

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

U dole navedenim tabelama su date opšte preporuke za doziranje.

Doza meropenema i dužina terapije 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 podešavanja doziranja neophodna su kod lečenja pacijenata sa bubrežnom insuficijencijom (videti tabelu u nastavku).

Odrasli i adolescenti

Infekcija	Primenjena doza na svakih 8 sati
Teška pneumonija, uključujući nozokomijalnu pneumoniju i pneumoniju povezanu sa mehaničkom ventilacijom	500 mg ili 1000 mg
Bronhopulmonalne infekcije kod cistične fibroze	2 g
Komplikovane infekcije urinarnog trakta	500 mg ili 1000 mg
Komplikovane intra-abdominalne infekcije	500 mg ili 1000 mg
Intra- i post-partalne infekcije	500 mg ili 1000 mg
Komplikovane infekcije kože i mekih tkiva	500 mg ili 1000 mg
Akutni bakterijski meningitis	2 g
Lečenje pacijenata sa febrilnom neutropenijom	1 g

Način primene:

Meropenem se uobičajeno primenjuje putem intravenske infuzije u trajanju od oko 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 dovoljno 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 koji podržavaju primenu ovih prilagođenih doza za pojedinačnu dozu od 2 g su ograničeni.

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

Meropenem se može ukloniti hemodijalizom i hemofiltracijom. Odgovarajuću dozu treba primeniti nakon završetka 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 normalnom funkcijom bubrega i onih čije su vrednosti klirensa kreatinina veće 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 na 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	Dozu koju treba primeniti 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 intra-abdominalne 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 telesne mase preko 50kg:

Treba primenjivati dozu za odrasle.

Ne postoje iskustva o primeni leka kod dece sa oštećenom funkcijom bubrega.

Način primene

Meropenem se obično primenjuje putem intravenske infuzije, u trajanju od 15-30 minuta (videti odeljke 6.2, 6.3 i 6.6). Alternativno, doze meropenema do 20 mg/kg se mogu primeniti putem intravenske bolus injekcije, u trajanju od otprilike 5 minuta.

Dostupni su ograničeni podaci o bezbednosti koji podržavaju primenu doze od 40 mg/kg meropenema kod dece putem intravenske bolus injekcije.

Za uputstvo o rekonstituciji 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 druge karbapenemske antibiotike;
- teške reakcije preosetljivosti (npr. anafilaktička reakcija, teška kožna reakcija) na bilo koji drugi beta-laktamski antibiotik (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 karbapenema u zavisnosti od težine infekcije, mogućnosti pojave rezistencije na druge odgovarajuće antibiotike i rizik 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 poglavlja 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. Kod pacijenata koji su primali meropenem prijavljene su teške kožne neželjene reakcije (engl. *severe cutaneous adverse reaction*, 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), multiforni eritem (engl. *erythema multiforme*, EM) i akutna generalizovana egzantemska pustuloza (AGEP) (videti odeljak 4.8). Ukoliko se pojave znaci i simptomi koji ukazuju na ove reakcije, odmah treba prekinuti terapiju meropenemom i razmotriti primenu druge terapijske opcije.

Kolitis povezan sa upotrebom antibiotika

Prilikom upotrebe skoro svih antibiotika, uključujući i meropenem, prijavljeni su kolitis povezan sa upotrebom antibiotika i pseudomembranozni kolitis, koji mogu varirati po težini od blage do životnougrožavajuće forme. Zbog toga je važno uzeti u obzir dijagnozu pseudomembranoznog kolitisa 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 primenjivati lekove koji usporavaju peristaltiku creva.

Konvulzije

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

Kontrolisanje funkcije jetre

Tokom primene meropenema treba pažljivo kontrolisati funkciju jetre zbog rizika od hepatotoksičnosti (disfunkcija jetre sa holestazom i citolizom) (videti odeljak 4.8).

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).

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 MEROZAN sadrži natrijum.

Lek MEROZAN, 500 mg, prašak za rastvor za injekciju/infuziju:

Jedna bočica sadrži 2 mmol (približno 45 mg) natrijuma što odgovara 2,25% maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrijuma, prema preporukama SZO, za odraslu osobu.

Lek MEROZAN, 1000 mg, prašak za rastvor za injekciju/infuziju:

Jedna bočica sadrži 4 mmol (približno 90 mg) natrijuma što odgovara 4,5% 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 ne preporučuje se (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 normalized 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. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Podaci o primeni meropenema tokom trudnoće 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 izbegavanje primene meropenema tokom trudnoće.

Dojenje

Zabeleženo je da se male količine meropenema izlučuju u majčino mleko. Meropenem ne treba primenjivati tokom dojenja, osim ako potencijalna korist za majku opravdava potencijalni rizik po bebu.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Nisu sprovedene studije uticaja leka na sposobnosti upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Međutim, sa aspekta sposobnosti upravljanja vozilima ili rukovanja mašinama, treba uzeti u obzir da su kod primene meropenema bile prijavljivane glavobolja, parestezije i konvulzije.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Pregledom podataka dobijenih od 4872 pacijenta kod kojih je primenjeno 5026 terapijskih ciklusa meropenemom, izdvojena su najčešća neželjena dejstva: dijareja (2,3%), osip (1,4%), mučnina/povraćanje (1,4%) i zapaljenje na mestu primene injekcije (1,1%). Najčešće prijavljena neželjena dejstva meropenema

vezana za rezultate laboratorijskih analiza su bili trombocitoza (1,6%) i povećanja vrednosti enzima jetre (1,5 - 4,3%).

Tabelarni prikaz rizika od neželjenih reakcija

Sva neželjena dejstva su prikazana u sledećoj tabeli i klasifikovana su po sistemu organa i učestalosti: veoma često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), retko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), veoma retko ($< 1/10000$) i nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

U okviru svake kategorije učestalosti, neželjena dejstva su prikazana prema opadajućoj ozbiljnosti.

Tabela 1

Klasa sistema organa	Učestalost	Neželjeno dejstvo
Infekcije i infestacije	povremeno	oralna i vaginalna kandidijaza
Poremećaji krvi i limfnog sistema	često	trombocitopenija
	povremeno	agranulocitoza, trombocitopenija, leukopenija, neutropenija, hemolitička anemija, eozinofilija
Poremećaji imunskog sistema	povremeno	anafilaksa (videti odeljke 4.3 i 4.4), angioedem
Psihijatrijski poremećaji	retko	delirijum
Poremećaji nervnog sistema	često	glavobolja
	povremeno	parestezija
	retko	konvulzije (videti odeljak 4.4)
Gastrointestinalni poremećaji	često	dijareja, povraćanje, mučnina, bol u abdomenu
	povremeno	kolitis izazvan primenom antibiotika (videti odeljak 4.4)
Hepatobilijarni poremećaji	često	povećanje vrednosti transaminaza, povećanje vrednosti alkalne fosfataze i laktat dehidrogenaze u krvi
	povremeno	povećanje vrednosti bilirubina u krvi
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	često	osip, pruritus
	povremeno	urtikarija, toksična epidermalna nekroliza, <i>Stevens-Johnson</i> -ov sindrom, multiformni eritem
	nepoznata	reakcije leka sa eozinofilijom i sistemskim simptomima, akutna generalizovana pustuloza (videti odeljak 4.4)
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	povremeno	povećane vrednosti kreatinina i uree u krvi
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	često	zapaljenje, bol
	povremeno	tromboflebitis, bol na mestu primene injekcije

Pedijatrijska populacija

Meropenem je odobren za primenu kod dece starije od 3 meseca. Na osnovu ograničenih dostupnih podataka, nema dokaza o povećanom riziku od bilo koje neželjene reakcije na lek kod dece. Svi primljeni izveštaji bili su u skladu sa događajima zapaženim kod populacije odraslih.

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 oštećenom funkcijom bubrega ukoliko 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 obustavom primene meropenema. Ponekad je potrebna simptomatska terapija.

Kod osoba sa očuvanom 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 Grampozitivnih 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 tokom kojeg je koncentracija meropenema veća od minimalne inhibitorne koncentracije ($T > MIC$) u najboljoj korelaciji sa efikasnošću. Na prekliničkim modelima meropenem je ispoljio aktivnost kada je plazma koncentracija meropenema bila veća od minimalne inhibitorne koncentracije za datog uzročnika tokom približno 40% doznog intervala. U kliničkim uslovima ova ciljna vrednost nije potvrđena.

Mehanizmi rezistencije

Bakterijska rezistencija na meropenem može da nastane zbog: (1) smanjene propustljivosti spoljašnje membrane Gram-negativnih bakterija (zbog smanjenog stvaranja porina) (2) smanjenog afiniteta ciljnih penicilin vezujućih proteina (3) povećane ekspresije komponenti efluks pumpi i (4) proizvodnje beta-laktamaza koje mogu da hidrolizuju karbapeneme.

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

Ne postoji ciljna unakrsna rezistencija između meropenema i lekova iz grupe hinolona, aminoglikozida, makrolida i tetraciklina. Međutim, bakterije mogu ispoljiti rezistenciju na više od jedne grupe antibiotika, ukoliko mehanizam rezistencije uključuje nepropustljivosti i/ili efluks pumpu (pumpe).

Granične vrednosti

Granične vrednosti minimalne inhibitorne koncentracije (MIC), koje je utvrdio Evropski komitet za ispitivanje antimikrobne osetljivosti (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST*) su predstavljene u tabeli koja sledi:

EUCAST kliničke MIC granične vrednosti za meropenem (2013-02-11, v 3.1)

Mikroorganizmi	Osetljiv (S) (mg/mL)	Rezistentan (R) (mg/mL)
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 2	> 8
<i>Pseudomonas</i> spp.	≤ 2	> 8
<i>Acinetobacter</i> spp.	≤ 2	> 8
<i>Streptococcus</i> grupe A, B, C, i G	videti napomenu 6	videti napomenu 6
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹	≤ 2	> 2
<i>Viridans</i> grupa <i>streptococci</i> ²	≤ 2	> 2
<i>Enterococcus</i> spp	--	--
<i>Staphylococcus</i> spp.	videti napomenu 3	videti napomenu 3
<i>Haemophilus influenzae</i> ^{1,2} i <i>Moraxella catarrhalis</i> ²	≤ 2	> 2
<i>Neisseria meningitidis</i> ^{2,4}	≤ 0,25	> 0,25
Gram-pozitivni anaerobi, osim <i>Clostridium difficile</i>	≤ 2	> 8
Gram-negativni anaerobi	≤ 2	> 8
<i>Listeria monocytogenes</i>	≤ 0,25	> 0,25
Granične vrednosti koje nisu vezane za određene sojeve ⁵	≤ 2	> 8

¹ Granične vrednosti meropenema kod meningitisa izazvanog *Streptococcus pneumoniae* i *Haemophilus influenzae* su 0,25 mg/L (osetljiv) i 1 mg/L (rezistentan).

² Sojevi sa vrednostima MIC iznad osetljive granične vrednosti su veoma ili nisu još uvek zabeleženi. Identifikacija i antimikrobna osetljivost bilo kog takvog izolata mora se ponoviti i u slučaju potvrde rezultata, izolovani soj se šalje u referentnu laboratoriju. Sve dok ne postoji dokaz kliničkog odgovora za potvrđene izolate sa MIC vrednostima iznad važeće prihvaćene granične vrednosti za rezistentne uzročnike, trebalo bi ih smatrati rezistentnim.

³ Osetljivost stafilokoka na karbapeneme zaključuje se na osnovu osetljivosti na cefoksitin.

⁴ Granične vrednosti odnose se samo na meningitis.

⁵ Granične vrednosti koje nisu vezane za određene sojeve, a determinisane su uglavnom podacima o odnosu farmakokinetike/farmakodinamike i nezavisne su od MIC vrednosti specifičnih sojeva. Koriste se za sojeve koji nemaju specifične granične vrednosti. Granične vrednosti koje nisu vezane za određene sojeve izvedene su na osnovu sledećeg doziranja: EUCAST granične vrednosti odnose se na primenu meropenema u dozi od 1000 mg, tri puta dnevno, intravenski tokom 30 minuta, kao najmanja doza. Primena 2 g tri puta dnevno je razmatrana kod teških infekcija i u određivanju I/R graničnih vrednosti.

⁶ Osetljivost streptokoka grupa A, B, C i G na beta-laktame zaključena je na osnovu osetljivosti na penicilin.

-- Testiranje osetljivosti se ne preporučuje jer je bakterija slabo osetljiva na meropenem. Sojevi se mogu označiti kao rezistentni (R) bez prethodnog testiranja.

Prevalenca stečene rezistencije može da varira geografski i vremenski za pojedine sojeve, pa su poželjne, naročito kod teških infekcija, lokalne informacije o rezistentnosti za izolovane vrste. Ukoliko nije 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 lista patogena.

Uobičajeno osetljivi sojevi

Gram-pozitivne aerobne bakterije

Enterococcus faecalis^S

Staphylococcus aureus (osetljive na meticilin) [£]

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^{S†}

Gram-negativne aerobne bakterije

Acinetobacter species

Burkholderia cepacia

Pseudomonas aeruginosa

Prirodno rezistentni mikroorganizmi

Gram-negativne aerobne bakterije

Stenotrophomonas maltophilia

Legionella species

Drugi mikroorganizmi

Chlamydomphila pneumoniae

Chlamydomphila psittaci

Coxiella burnetti

Mycoplasma pneumoniae

§ sojevi koji pokazuju prirodnu intermedijernu osetljivost

£ svi meticilin rezistentni stafilokoki su rezistentni na meropenem

‡ stopa rezistencije $\geq 50\%$ u jednoj ili više EU zemalja.

Sakagija i melioidoza: Primena meropenema kod ljudi bazira se na *in vitro* rezultatima 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 melioidoze.

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 meropenem primenjuje u intervalima od po 8 sati, kod osoba sa očuvanom funkcijom bubrega ne dolazi do akumulacije leka u organizmu.

U studiji koja je sprovedena na 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 istim vrednostima kod zdravih ispitanika, ali 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 bieksponecijalna, 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 neaktivn 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 samo 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. Vrednost PIK se povećala 2,4 puta kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije bubrega (CrCl 33-74 mL/min), 5 puta kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (CrCl 4-23 mL/min) i 10 puta kod pacijenata na hemodijalizi (CrCl < 2 mL/min) u poređenju sa zdravim ispitanicima (CrCl 80 mL/min). Vrednost PIK mikrobiološki neaktivnog metabolita sa otvorenim prstenom je takođe značajno povećana 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 sprovedene kod pacijenata sa alkoholnom cirozom pokazali su da oboljenje jetre ne utiče na farmakokinetiku meropenema nakon primene ponovljenih doza.

Odrasli pacijenti

Farmakokinetička ispitivanja sprovedena kod pacijenata su pokazala da nema značajnih farmakokinetičkih razlika u poređenju sa zdravim ispitanicima sa ekvivalentnom funkcijom bubrega. Populacioni model koji je razvijen iz podataka dobijenih od 79 pacijenata sa intra-abdominalnom infekcijom ili pneumonijom je pokazao zavisnost centralnog volumena od telesne mase pacijenta i klirensa od klirensa kreatinina i starosnog doba.

Pedijatrijski pacijenti

Ispitivanjem farmakokinetike kod odojčadi i dece sa infekcijom, pri dozama od 10, 20 i 40 mg/kg, pokazano je da vrednosti C_{max} odgovaraju dozama od 500 mg, 1000 mg i 2000 mg koje su primenjene kod odraslih. Poređenjem je pokazana konzistentna farmakokinetika između doza i poluvremena eliminacije slično onima zapaženim kod odraslih, osim kod najmlađih ispitanika (mlađi od 6 meseci $t_{1/2}=1,6$ sati). Srednje vrednosti klirensa meropenema su bile 5,8 mL/min/kg (6-12 godina), 6,2 mL/min/kg (2-5 godina), 5,3 mL/min/kg (6-23 meseca) i 4,3 mL/min/kg (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 antiinfektivna terapija pokazalo je veću vrednost klirensa kod dece sa većom hronološkom ili gestacionom starošću uz ukupno prosečno poluvreme eliminacije od oko 2,9 sata. *Monte Karlo* simulacija zasnovana na populacionom farmakokinetičkom modelu je pokazala da se režimom doziranja od 20 mg/kg na svakih 8 sati postiže 60% $T>MIC$ za *Pseudomonas aeruginosa* kod 95% prevremeno rođene novorođenčadi i 91% novorođenčadi koja su rođena u terminu.

Stariji pacijenti

Rezultati farmakokinetičkih studija na zdravim starijim ispitanicima (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 ne-bubrežnog 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 studije u trajanju od 7 dana.

Meropenem se generalno dobro podnosi od strane centralnog nervnog sistema. Efekti se zapaženi u studijama akutne toksičnosti kod glodara pri primeni doza većih od 1000 mg/kg.

Kod intravenske primene (i.v.) vrednost LD_{50} meropenema kod glodara je veća od 2000 mg/kg.

U studijama primene ponovljenih doza (do 6 meseci) na psima, uočeni su samo manji efekti, uključujući smanjenje parametara vezanih za eritrocite.

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

Nema dokaza o povećanoj osetljivosti na meropenem kod mladunaca u odnosu na odrasle životinje. Intravenska formulacija se dobro podnosi 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, bezvodni.

6.2. Inkompatibilnost

Lek MEROZAN, 500 mg, prašak za rastvor za injekciju/infuziju i Lek MEROZAN, 1000 mg, prašak za rastvor za injekciju/infuziju, se ne smeju mešati sa drugim lekovima osim sa onima koji su navedeni u odeljku 6.6.

6.3. Rok upotrebe

Rok upotrebe pre prvog otvaranja: 4 godine

Rok upotrebe nakon rekonstitucije i razblaženja:

Priprema intravenske bolus injekcije:

Rastvor za bolus injekciju se priprema rastvaranjem leka MEROZAN, 500 mg, prašak za rastvor za injekciju/infuziju i Lek MEROZAN, 1000 mg, prašak za rastvor za injekciju/infuziju, u vodi za injekcije do koncentracije od 50 mg/mL. Pripremljen rastvor za bolus injekciju je stabilan tokom jednog sata na temperature do 25°C ili na 2°C-8°C (temperatura frižidera).

Pripremljeni rastvor za injekciju/infuziju treba iskoristiti odmah. Vremenski interval koji protekne između početka pripreme rastvora i završetka davanja intravenske injekcije ne treba da prelazi 1 sat.

Sa mikrobiološke tačke gledišta, izuzev u slučaju da način otvaranja/rekonstitucije/rastvaranja sprečava rizik od mikrobiološke kontaminacije, lek treba upotrebiti odmah. Ako se odmah ne upotrebi, odgovornost za vreme i uslove čuvanja pre upotrebe preuzima korisnik.

Primena putem intravenske infuzije:

Rastvor za infuziju priprema se rastvaranjem leka MEROZAN, 500 mg, prašak za rastvor za injekciju/infuziju i Lek MEROZAN, 1000 mg, prašak za rastvor za injekciju/infuziju u 0,9% infuzionom rastvoru natrijum-hlorida ili 5% infuzionom rastvoru glukoze (dekstroze) do koncentracije od 1 do 20 mg/mL. Pripremljen rastvor za injekciju/infuziju bi trebalo iskoristiti odmah. Vremenski interval koji protekne između početka pripreme rastvora i završetka davanja intravenske infuzije ne treba da prelazi 1 sat.

Sa mikrobiološke tačke gledišta, izuzev u slučaju da način otvaranja/rekonstitucije/rastvaranja sprečava rizik od mikrobiološke kontaminacije, lek treba upotrebiti odmah. Ako se odmah ne upotrebi, odgovornost za vreme i uslove čuvanja pre upotrebe preuzima korisnik.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

Rekonstituisani rastvor se ne sme zamrzavati.

Za uslove čuvanja nakon rekonstitucije i razblaženja videti odeljak 6.3.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Lek MEROZAN, 500 mg, prašak za rastvor za injekciju/infuziju:

Unutrašnje pakovanje leka je staklena bočica hidrolitičke otpornosti (staklo tip III) zapremine 20 mL sa čepom od brombutil gume, aluminijumskim zatvaračem i plastičnim *flip-off* poklopcem plave boje. Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 10 staklenih bočica sa praškom i Uputstvo za lek.

Lek MEROZAN, 1000 mg, prašak za rastvor za injekciju/infuziju:

Unutrašnje pakovanje leka je staklena bočica hidrolitičke otpornosti (staklo tip III) zapremine 30 mL sa čepom od brombutil gume, aluminijumskim zatvaračem i plastičnim *flip-off* poklopcem crvene boje. Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 10 staklenih bočica sa praškom i Uputstvo za lek.

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

Injekcije:

Meropenem koji je namenjen za primenu u obliku intravenske bolus injekcije rekonstituiše se sa sterilnom vodom za injekcije.

Infuzija:

Za primenu u intravenskoj infuziji meropenem se može rastvoriti u odgovarajućim infuzionim rastvorima (videti odeljak 6.3.).

Jedna bočica služi za jednokratnu upotrebu.

Tokom pripreme rastvora moraju se poštovati osnovni principi aseptičnog rada.

Pripremljeni rastvor promućkati pre upotrebe.

Neupotrebljeni lek se uništava u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

LICENTIS DOO BEOGRAD (NOVI BEOGRAD)

Bežanijskih ilegalaca 18b

Beograd-Novi Beograd

8. BROJEVI DOZVOLEA ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

515-01-00184-18-002 MEROZAN, 500 mg, prašak za rastvor za injekciju/infuziju

515-01-00187-18-002 MEROZAN, 1000 mg, prašak za rastvor za injekciju/infuziju

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

Datum prve dozvole:

31.01.2022.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Januar, 2022.