

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

### 1. IME LEKA

Meropenem Kabi, 500 mg, prašak za rastvor za injekciju/infuziju  
Meropenem Kabi, 1000 mg, prašak za rastvor za injekciju/infuziju

INN: meropenem

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

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

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom:  
Jedna bočica sadrži 1,96 mmol (ili 45,13 mg) natrijuma.

Meropenem Kabi, 1000 mg, prašak za rastvor za injekciju/infuziju:  
Jedna bočica sadrži 1000 mg meropenema (u obliku meropenem, trihidrata).

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom:  
Jedna bočica sadrži 3,92 mmol (ili 90,25 mg) natrijuma.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za rastvor za injekciju/infuziju.  
Prašak bele do svetložute boje.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Lek Meropenem Kabi je indikovano kod odraslih i dece uzrasta od 3 meseca i starije, u terapiji sledećih 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 intraabdominalne infekcije,
- intra- i postpartalne infekcije,
- komplikovane infekcije kože i mekih tkiva,
- akutni bakterijski meningitis.

Lek Meropenem Kabi se može primenjivati u terapiji febrilnih pacijenata sa neutropenijom, za koju se sumnja da je uzrokovana bakterijskom infekcijom.

Lek Meropenem Kabi se primenjuje u terapiji pacijenata sa bakterijemijom koja je povezana, ili se sumnja da je povezana, sa bilo kojom od prethodno navedenih infekcija.

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

## 4.2. Doziranje i način primene

### Doziranje

U tabelama u nastavku prikazane su opšte preporuke za doziranje.

Pri određivanju doze meropenema koju treba primeniti i trajanja terapije, treba uzeti u obzir vrstu infekcije, uključujući težinu infekcije, i klinički odgovor pacijenta.

Doze do 2 g tri puta dnevno kod odraslih i adolescenata i doze do 40 mg/kg tri puta dnevno kod dece, mogu biti posebno 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.

Prilikom lečenja pacijenata sa bubrežnom insuficijencijom potrebna su detaljnija razmatranja doze leka (videti tabelu u nastavku).

### Odrasli i adolescenti

Infekcija	Doza koju treba primeniti 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 febrilnih pacijenata sa neutropenijom	1 g

Meropenem se obično primenjuje putem intravenske infuzije u trajanju od 15 do 30 minuta (videti odeljke 6.2, 6.3 i 6.6).

Alternativno, doze do 1 g se mogu primeniti putem intravenske bolus injekcije u trajanju od približno 5 minuta. Podaci o bezbednosti primene 2 g meropenema putem intravenske bolus injekcije kod odraslih su ograničeni.

### Oštećenje funkcije bubrega

Potrebno je prilagođavanje doze kod odraslih i adolescenata kod kojih je klirens kreatinina manji od 51 mL/min, na način prikazan u tabeli u nastavku. Podaci koji podržavaju primenu ovih prilagođenih doza za pojedinačnu dozu od 2 g, su ograničeni.

<b>Klirens kreatinina (mL/min)</b>	<b>Doza</b> (na osnovu pojedinačnih doza od 500 mg, 1 g ili 2 g, videti prethodnu tabelu)	<b>Učestalost doziranja</b>
26 - 50	Jedna pojedinačna doza	Svakih 12 sati
10 - 25	Polovina jedne pojedinačne doze	Svakih 12 sati
< 10	Polovina jedne pojedinačne doze	Svaka 24 sata

Meropenem se uklanja hemodijalizom i hemofiltracijom. Potrebnu dozu treba primeniti nakon završetka ciklusa hemodijalize.

Nema utvrđenih preporuka za doziranje kod pacijenata na peritonealnoj dijalizi.

#### Oštećenje funkcije jetre

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

#### Stariji pacijenti

Nije potrebno prilagođavanje doze kod starijih pacijenata sa očuvanom 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 odgovarajući režim doziranja mogao biti 20 mg/kg na svakih 8 sati (videti odeljak 5.2).

##### *Deca uzrasta od 3 meseca do 11 godina i telesne mase do 50 kg*

Preporučeni režim doziranja je prikazan u sledećoj tabeli:

<b>Infekcija</b>	<b>Doza koju treba primeniti na svakih 8 sati</b>
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 febrilnih pacijenata sa neutropenijom	20 mg/kg

*Deca telesne mase preko 50 kg*  
Treba primenjivati dozu za odrasle.

*Deca sa oštećenjem funkcije bubrega*  
Ne postoje iskustva o primeni leka kod dece sa oštećenjem funkcije bubrega.

#### Način primene

Meropenem se obično primenjuje putem intravenske infuzije u trajanju od 15 do 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 5 minuta. Podaci o bezbednosti primene od 40 mg/kg meropenema kod dece putem intravenske bolus injekcije su ograničeni.

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 bilo koji drugi karbapenemski antibiotik.

Teška reakcija preosetljivosti (npr. anafilaktička reakcija, teška reakcija na koži) na bilo koji drugi beta-laktamski antibiotik (npr. penicilini ili cefalosporini).

#### **4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka**

Prilikom izbora meropenema u terapiji svakog pojedinačnog pacijenta, treba uzeti u obzir adekvatnost primene karbapenemskog antibiotika, a 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, prijavljene su teške reakcije preosetljivosti, ponekad sa smrtnim ishodom (videti odeljke 4.3 i 4.8).

Pacijenti koji su imali reakcije preosetljivosti na karbapeneme, peniciline ili ostale beta-laktamske antibiotike mogu takođe biti preosetljivi i na meropenem. Pre započinjanja terapije meropenemom, neophodno je pažljivo ispitati prethodne 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 neželjene reakcije na koži (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 ove reakcije, treba odmah obustaviti primenu meropenema i razmotriti drugu terapijsku opciju.

### 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 životno ugrožavajuće forme. Zbog toga 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, kao i meropenemom (videti odeljak 4.8)

### Praćenje funkcije jetre

Tokom primene meropenema treba pažljivo pratiti funkciju jetre zbog rizika od hepatotoksičnosti (poremećaj funkcije jetre saolestazom i citolizom) (videti odeljak 4.8).

Primena kod pacijenata sa oboljenjem jetre: kod pacijenata sa ranije postojećim oboljenjem 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 Meropenem Kabi sadrži natrijum.

*Meropenem Kabi, 500 mg, prašak za rastvor za injekciju/infuziju:* Ovaj lek sadrži približno 2 mmol (45 mg) natrijuma u jednoj bočici što odgovara 2,25% maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrijuma, prema preporukama SZO, za odraslu osobu.

*Meropenem Kabi, 1000 mg, prašak za rastvor za injekciju/infuziju:* Ovaj lek sadrži približno 4 mmol (oko 90 mg) natrijuma u jednoj bočici što odgovara 4,50% maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrijuma, prema preporukama SZO, za odraslu osobu.

## **4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija**

Nisu sprovedena specifična ispitivanja interakcija, osim sa probenecidom.

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

Potencijalno dejstvo meropenema na vezivanje drugih lekova za proteine plazme ili 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 su istovremeno na terapiji antibioticima.

Rizik može varirati u zavisnosti od postojeće infekcije, uzrasta i opšteg stanja pacijenta, pa je teško 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 sprovedena su samo kod odraslih.

## **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

### *Trudnoća*

Podaci o primeni meropenema kod trudnica ne postoje ili su ograničeni.

Studije sprovedene 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 kod ljudi. Meropenem ne treba koristiti kod žena koje doje, osim ukoliko potencijalna korist za majku opravdava potencijalni rizik za bebu.

## **4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama**

Nisu sprovedena ispitivanja uticaja na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Međutim, sa aspekta upravljanja vozilima ili rukovanja mašinama, treba uzeti u obzir da su glavobolja, parestezije i konvulzije prijavljeni pri primeni meropenema.

## **4.8. Neželjena dejstva**

### Sažetak bezbednosnog profila

Pregledom podataka dobijenih od 4872 pacijenta kod kojih je primenjeno 5026 terapijskih ciklusa meropenemom, najčešće su prijavljivane neželjene reakcije u vezi sa upotrebom meropenema: dijareja (2,3%), osip (1,4%), mučnina/povraćanje (1,4%) i zapaljenje na mestu primene injekcije (1,1%). Najčešće prijavljivani neželjeni događaji vezani za meropenem koji se odnose na laboratorijske analize su bili trombocitoza (1,6%) i povećanje vrednosti enzima jetre (1,5 - 4,3%).

### Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Sve neželjene reakcije su prikazane u sledećoj tabeli i klasifikovane 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 podele po učestalosti, neželjena dejstva su prikazana po opadajućoj ozbiljnosti.

**Tabela 1.**

Klasa sistema organa	Učestalost	Neželjeno dejstvo
Infekcije i infestacije	Povremeno	Oralna i vaginalna kandidijaza
Poremećaji krvi i limfnog	Često	Trombocitemija

sistema	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, delirijum
	Povremeno	Parestezije
	Retko	Konvulzije (videti odeljak 4.4)
Gastrointestinalni poremećaji	Često	Dijareja, abdominalni bol, povraćanje, mučnina
	Povremeno	Kolitis povezan sa upotrebom antibiotika (videti odeljak 4.4)
Hepatobilijarni poremećaji	Često	Povećane vrednosti transaminaza, povećane vrednosti alkalne fosfataze u krvi, povećane vrednosti laktat dehidrogenaze u krvi
	Povremeno	Povećane vrednosti bilirubina u krvi
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Često	Osip, pruritus
	Povremeno	Toksična epidermalna nekroliza, <i>Stevens-Johnson-ov</i> sindrom, <i>erythema multiforme</i> (videti odeljak 4.4) urtikarija
	Nepoznato	Reakcija na lek sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS), akutna generalizovana egzantematozna pustuloza (AGEP) (videti odeljak 4.4)
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	Povremeno	Povećanje koncentracije kreatinina u krvi, povećanje koncentracije uree u krvi
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Često	Zapaljenje, bol
	Povremeno	Tromboflebitis, bol na mestu primene injekcije

### Pedijatrijska populacija

Lek Meropenem Kabi je odobren za upotrebu kod dece starije od 3 meseca. Na osnovu ograničenih dostupnih podataka nema dokaza o povećanom riziku od bilo kakve negativne reakcije na lek kod dece. Sve primljene prijave bile su u skladu sa događajima uočenim kod 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 oštećenjem funkcije bubrega ako doza nije prilagođena kao što je opisano u odeljku 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 po prestanku primene leka ili sa smanjenjem doze. Treba uzeti u obzir simptomatsku terapiju.

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 farmakokinetike/farmakodinamike leka

Slično ostalim beta-laktamskim antibioticima, pokazano je da je dužina vremena tokom kojeg je koncentracija meropenema veća od minimalne inhibitorne koncentracije ( $T > \text{MIK}$ ) u najboljoj korelaciji sa efikasnošću. U pretkliničkim modelima meropenem je ispoljio aktivnost kada su njegove koncentracije u plazmi bile veće od minimalne inhibitorne koncentracije za datog uzročnika tokom približno 40% intervala doziranja. U kliničkim uslovima ova ciljna vrednost nije potvrđena.

##### Mehanizam rezistencije

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

U Evropskoj Uniji su prijavljene lokalizovane grupe infekcija uzrokovane karbapenem-rezistentnim bakterijama.

Ne postoji ciljana ukrštena 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 membrane i/ili efluks pumpu.

#### Granične vrednosti



Kliničke granične vrednosti minimalne inhibitorne koncentracije (MIK), koje je utvrdio Evropski komitet za ispitivanje antimikrobne osetljivosti (engl. *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*, EUCAST) prikazane su u sledećoj tabeli.

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

<b>Mikroorganizmi</b>	<b>Osetljiv (S) (mg/L)</b>	<b>Rezistentan (R) (mg/L)</b>
<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 broj 6	videti napomenu broj 6
<i>Streptococcus pneumoniae</i> <sup>1</sup>	≤ 2	> 2
<i>Viridans</i> grupa streptococci <sup>2</sup>	≤ 2	> 2
<i>Enterococcus</i> spp.	--	--
<i>Staphylococcus</i> spp.	videti napomenu broj 3	videti napomenu broj 3
<i>Haemophilus influenzae</i> <sup>1,2</sup> i <i>Moraxella catarrhalis</i> <sup>2</sup>	≤ 2	> 2
<i>Neisseria meningitidis</i> <sup>2,4</sup>	≤ 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 <sup>5</sup>	≤ 2	> 8

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

<sup>2</sup> Izolati sa vrednostima MIK iznad graničnih vrednosti osetljivosti su veoma retki ili nisu prijavljeni. Testovi identifikacije i antimikrobne osetljivosti na bilo kom od tih izolata moraju se ponoviti i u slučaju potvrde rezultata, izolat se mora poslati u referentnu laboratoriju. Sve dok ne postoji dokaz kliničkog odgovora za potvrđene izolate sa MIK vrednostima iznad važeće prihvaćene granične vrednosti za rezistentne uzročnike, treba ih smatrati rezistentnim.

<sup>3</sup> Osetljivost stafilokoka na karbapeneme zaključuje se na osnovu osetljivosti na cefoksitin.

<sup>4</sup> Granične vrednosti se odnose samo na meningitis.

<sup>5</sup> Granične vrednosti koje nisu vezane za određene sojeve su određene pomoću podataka o odnosu farmakokinetike/farmakodinamike leka i nezavisne su od MIK vrednosti specifičnih vrsta. Primenjuju se samo za mikroorganizme za koje nisu utvrđene specifične granične vrednosti. Granične vrednosti koje nisu vezane za određene sojeve su zasnovane sledećim dozama: granične vrednosti prema EUCAST koje se odnose se na primenu meropenema u dozi od 1000 mg, primenjen 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.

<sup>6</sup> Osetljivost streptokoka grupe A, B, C i G na beta-laktame zaključena je na osnovu osetljivosti na penicilin. -- Test osetljivosti se ne preporučuje jer je bakterija slabo osetljiva na meropenem. Izolati se mogu označiti kao rezistentni (R) bez prethodnog testiranja.

Prevalenca stečene rezistencije može da varira geografski i sa vremenom za određene sojeve, pa su poželjne, naročito kod lečenja teških infekcija, lokalne informacije o rezistenciji za izolovane vrste. Po potrebi, treba 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 osetljive vrste:**

#### **Gram-pozitivne aerobne bakterije:**

*Enterococcus faecalis*<sup>S</sup>

*Staphylococcus aureus* (osetljiv na meticilin)<sup>E</sup>

*Staphylococcus species* (osetljiv 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*

### **Vrste kod kojih stečena rezistencija može predstavljati problem:**

#### **Gram-pozitivne aerobne bakterije:**

*Enterococcus faecium*<sup>S†</sup>

#### **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*

<sup>§</sup> Vrste koje pokazuju prirodnu srednju osetljivost

<sup>£</sup> Svi meticilin rezistentni stafilocoki su rezistentni na meropenem

<sup>†</sup> Stopa rezistencije  $\geq 50\%$  u jednoj ili više zemalja EU.

Sakagija i meloidoza: 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 meloidoze.

## **5.2. Farmakokinetički podaci**

Kod zdravih ispitanika srednje poluvreme eliminacije iz plazme iznosi približno 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 primeni doze od 2 g. Doze od 500, 1000 i 2000 mg koje se primenjuju putem intravenske infuzije u trajanju od 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 doza od 500 i 1000 mg putem infuzije u trajanju od 5 minuta, vrednosti  $C_{max}$  iznosile su 52 i 112 mikrograma/mL. Pri ponovljenom doziranju meropenema u vremenskim intervalima od po 8 sati, kod osoba sa očuvanom funkcijom bubrega ne dolazi do akumulacije leka u organizmu.

U studiji koja je sprovedena kod 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 koje su uporedive sa istim vrednostima kod zdravih ispitanika, ali da je volumen distribucije bio veći (27 L).

### Distribucija

Prosečno vezivanje meropenema za proteine plazme je približno 2% i ne zavisi od koncentracije leka. Nakon brze primene (5 minuta ili manje) farmakokinetika je biekspencijalna, ali ovo je mnogo manje izraženo nakon primene infuzije u trajanju od 30 minuta. Pokazano je da 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, pa ne postoji potreba za istovremenom primenom inhibitora DHP-I.

### Eliminacija

Meropenem se pretežno izlučuje nepromenjen preko bubrega; približno 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 povećava 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 osobama (CrCL > 80 mL/min).

Vrednost 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 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 razlika farmakokinetičkih parametara u poređenju sa zdravim ispitanicima sa istom funkcijom bubrega. Populacioni model koji je razvijen iz podataka dobijenih od 79 pacijenata sa intraabdominalnom infekcijom ili pneumonijom pokazao je zavisnost centralnog volumena od telesne mase pacijenta i klirensa od klirensa kreatinina i životnog doba.

#### Pedijatrijska populacija

Ispitivanjem farmakokinetike kod odojčadi i dece sa infekcijom, pri primeni doza od 10, 20 i 40 mg/kg, pokazano je da su 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, izezev kod najmlađih ispitanika (kod dece mlađe od 6 meseci poluvreme eliminacije je 1,6 sati). 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 dece uzrasta 2-5 meseci). Približno 60% doze se izluči urinom tokom 12 sati u nepromenjenom obliku, a dodatnih 12% u obliku metabolita. Koncentracija meropenema u cerebrospinalnoj tečnosti kod dece sa meningitisom iznosi oko 20% koncentracije u plazmi, ali postoje značajne interindividualne razlike.

Ispitivanje farmakokinetike meropenema kod novorođenčadi kojima je potrebna antiinfektivna terapija pokazalo je veću vrednost klirensa kod novorođenčadi sa većom hronološkom ili gestacionom dobi, sa ukupnim prosečnim poluvremenom 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%  $T > \text{MIK}$  za *Pseudomonas aeruginosa* kod 95% prevremeno rođene dece i 91% novorođenčadi koja su rođena u terminu.

#### Stariji pacijenti

Rezultati farmakokinetičkih studija sprovedenih kod zdravih starijih ispitanika (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 sprovedene na životinjama ukazuju na dobru bubrežnu podnošljivost meropenema. Histološki dokazi oštećenja tubula bubrega uočeni su kod miševa i pasa samo pri dozama od 2000 mg/kg i većim nakon jednokratne i ponovljene 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 su zapaženi u ispitivanjima akutne toksičnosti sprovedenim kod glodara pri primeni doza većih od 1000 mg/kg.

Pri intravenskoj primene vrednost LD50 meropenema kod glodara je veća od 2000 mg/kg.

U ispitivanjima primene ponovljenih doza sprovedenim na psima u trajanju od 6 meseci, uočeni su samo manji efekti, uključujući smanjenje parametara vazenih za eritrocite.

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

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

U ispitivanjima sprovedenim na životinjama jedan metabolit meropenema je pokazao sličan profil toksičnosti kao meropenem.

## **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 pre otvaranja: 4 godine.

Rok upotrebe nakon rekonstitucije/razblaživanja:

*Primena putem intravenske bolus injekcije*

Rastvor za primenu bolus injekcijom se priprema rastvaranjem leka u vodi za injekcije do koncentracije leka od 50 mg/mL. Hemijska i fizička stabilnost pripremljenog rastvora za bolus injekciju je dokazana za 3 sata na temperaturi do 25°C ili 12 sati u frižideru (2-8°C).

Sa mikrobiološkog stanovišta, lek treba primeniti odmah, osim ukoliko način otvaranja/rekonstitucije/razblaživanja isključuje rizik od mikrobiološke kontaminacije. Ukoliko se lek ne upotrebi odmah, vreme i uslovi čuvanja su odgovornost korisnika.

*Primena putem intravenske infuzije*

Rastvor za primenu infuzijom se priprema rastvaranjem leka u 0,9% rastvoru natrijum-hlorida ili 5% rastvoru glukoze do koncentracije od 1 mg/mL i 20 mg/mL.

Hemijska i fizička stabilnost pripremljenog rastvora za infuziju korišćenjem 0,9% natrijum-hlorida je dokazana za 6 sati na temperaturi do 25°C ili 12 sati u frižideru (2-8°C).

Rastvor pripremljen rastvaranjem 5% rastvorom glukoze upotrebiti odmah.

Sa mikrobiološkog stanovišta, lek treba primeniti odmah, osim ukoliko način otvaranja/rekonstitucije/razblaživanja isključuje rizik od mikrobiološke kontaminacije. Ukoliko se lek ne upotrebi odmah, vreme i uslovi čuvanja su odgovornost korisnika.

Rekonstituisani/razblaženi rastvori se ne smeju zamrzavati.

### **6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju**

Čuvati na temperaturi do 30 °C.  
Ne zamrzavati.

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

## **6.5. Priroda i sadržaj pakovanja**

### Meropenem Kabi, 500 mg, prašak za rastvor za injekciju/infuziju

Unutrašnje pakovanje leka je bezbojna staklena bočica zapremine 20 mL sa čepom od brombutil gume i aluminijumskim prstenom.

Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 10 staklenih bočica sa praškom (10 x 500 mg) i Uputstvo za lek.

### Meropenem Kabi, 1000 mg, prašak za rastvor za injekciju/infuziju

Unutrašnje pakovanje leka je bezbojna staklena bočica zapremine 20 mL sa čepom od bromobutil gume i aluminijumskim prstenom.

Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 10 staklenih bočica sa praškom (10 x 1000 mg) i Uputstvo za lek.

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

### Injekcija

Meropenem koji se primenjuje intravenskom bolus injekcijom treba rastvoriti sterilnom vodom za injekcije.

### Infuzija

Meropenem za primenu intravenskom infuzijom može biti direktno rastvoren 0,9% rastvorom natrijum-hlorida ili 5% rastvorom glukoze.

Svaka bočica je namenjena za jednokratnu upotrebu.

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

Pripremljeni rastvor treba dobro promućkati pre upotrebe.

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

## **7. NOSILAC DOZVOLE**

FRESENIUS KABI D.O.O. BEOGRAD

Omladinskih brigada 88b, Beograd – Novi Beograd

## **8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

Brojevi prve dozvole:

Meropenem Kabi, 500 mg, prašak za rastvor za injekciju/infuziju: 515-01-02010-20-001

Meropenem Kabi, 1000 mg, prašak za rastvor za injekciju/infuziju: 515-01-02011-20-001

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

Datum prve dozvole: 26.09.2023.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Septembar, 2023.