

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

ARCHIFAR 500 mg prašak za otopinu za injekciju/infuziju
ARCHIFAR 1000 mg prašak za otopinu za injekciju/infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

ARCHIFAR 500 mg prašak za otopinu za injekciju/infuziju
Jedna bočica s praškom za otopinu za injekciju/infuziju sadrži 500 mg meropenema u obliku meropenem trihidrata.

ARCHIFAR 1000 mg prašak za otopinu za injekciju/infuziju
Jedna bočica s praškom za otopinu za injekciju/infuziju sadrži 1000 mg meropenema u obliku meropenem trihidrata.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom (vidjeti dio 4.4):

Jedna bočica ARCHIFAR 500 mg praška za otopinu za injekciju/infuziju sadrži 104 mg natrijevog karbonata što odgovara približno 2,0 mmola natrija (približno 45 mg).
Jedna bočica ARCHIFAR 1000 mg praška za otopinu za injekciju/infuziju sadrži 208 mg natrijevog karbonata što odgovara približno 4,0 mmola natrija (približno 90 mg).

Za cjelokupni popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za otopinu za injekciju/infuziju.
Bijeli do svijetložuti prašak.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

ARCHIFAR je indiciran za liječenje sljedećih infekcija u odraslih i djece u dobi od 3 mjeseca i starije (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1):

- teške pneumonije, uključujući bolničke i pneumonije uzrokovane mehaničkom ventilacijom
- bronho-pneumonarne infekcije kod cistične fibroze
- komplicirane infekcije mokraćnog sustava
- komplicirane intraabdominalne infekcije
- intraportalne i postpartalne infekcije
- komplicirane infekcije kože i mekih tkiva
- akutni bakterijski meningitis

ARCHIFAR se može koristiti za liječenje bolesnika s febrilnom neutropenijom, za koju se sumnja da je uzrokovana bakterijskom infekcijom.

Liječenje bolesnika s bakterijemijom koja je povezana ili se sumnja da bi mogla biti povezana s bilo kojom gore navedenom infekcijom.

Prilikom primjene je potrebno pridržavati se prihvaćenih smjernica o pravilnoj uporabi antibakterijskih lijekova.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Tablice niže u tekstu navode opće preporuke za doziranje.

Doziranje meropenema i trajanje liječenja treba odrediti ovisno o vrsti i težini infekcije te kliničkom odgovoru bolesnika.

Doze do 2000 mg tri puta dnevno u odraslih i adolescenata i doze do 40 mg/kg tri puta dnevno u djece mogu biti potrebne kod liječenja nekih vrsta infekcija, kao što su infekcije koje su uzrokovane s manje osjetljivim mikroorganizmima (primjerice *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp.) ili kod vrlo teških infekcija.

Dodatno razmatranje doze je potrebno pri liječenju bolesnika s bubrežnom insuficijencijom (vidjeti niže).

Odrasli i adolescenti:

Infekcija	Doza primijenjena svakih 8 sati
Teške pneumonije, uključujući bolničke i pneumonije uzrokovane mehaničkom ventilacijom	500 mg ili 1000 mg
Bronhopneumonalne infekcije kod cistične fibroze	2000 mg
Komplicirane infekcije mokraćnog sustava	500 mg ili 1000 mg
Komplicirane intraabdominalne infekcije	500 mg ili 1000 mg
Intraportalne i postpartalne infekcije	500 mg ili 1000 mg
Komplicirane infekcije kože i mekih tkiva	500 mg ili 1000 mg
Akutni bakterijski meningitis	2000 mg
Primjena u bolesnika s febrilnom neutropenijom	1000 mg

Meropenem se obično daje kao intravenska infuzija u trajanju od 15 do 30 minuta (vidjeti dijelove 6.2, 6.3 i 6.6).

Doze do 1000 mg mogu se primijeniti u obliku intravenske bolus injekcije u trajanju od približno 5 minuta. Ograničeni su podaci o sigurnosti primjene koji bi podržali primjenu doza od 2000 mg u obliku intravenske bolus injekcije u odraslih bolesnika.

Oštećenje funkcije bubrega

U odraslih i adolescenata s klirensom kreatinina manjim od 51 ml/min potrebno je smanjiti dozu prema niže navedenoj tablici. Dostupni su ograničeni podaci koji bi podržali primjenu navedenih doza prilagodbe za pojedinačnu dozu od 2000 mg.

Klirens kreatinina (ml/min)	Doza (na osnovi doze od 500 mg, 1000 mg ili 2000 mg prema prethodnoj tablici)	Učestalost
26 - 50	jedna pojedinačna doza	svakih 12 sati
10 - 25	polovica jedne pojedinačne doze	svakih 12 sati
< 10	polovica jedne pojedinačne doze	svaka 24 sata

Meropenem se odstranjuje hemodijalizom i hemofiltracijom. Potrebnu dozu lijeka treba dati nakon završetka hemodijalize.

Nema potvrđenih preporuka doziranja za bolesnike na peritonealnoj dijalizi.

Oštećenje funkcije jetre

U bolesnika s oštećenjem funkcije jetre nije potrebna prilagodba doze (vidjeti dio 4.4).

Doziranje u starijih bolesnika

U starijih bolesnika s normalnom funkcijom bubrega ili klirensom kreatinina iznad 50 ml/min nije potrebna prilagodba doze.

Pedijatrijska populacija

Djeca mlađa od 3 mjeseca

Sigurnost i djelotvornost primjene te optimalni režim doziranja meropenema u djece mlađe od 3 mjeseca nisu utvrđeni. Međutim, ograničeni broj farmakokinetičkih podataka ukazuje da doza od 20 mg/kg primijenjena svakih 8 sati može biti prikladna za ovu dobnu skupinu (vidjeti dio 5.2).

Djeca u dobi od 3 mjeseca do 11 godina i do 50 kg tjelesne težine

Preporučeni režimi doziranja su navedeni u sljedećoj tablici:

Infekcija	Doza koju treba primijeniti svakih 8 sati
Teške pneumonije, uključujući bolničke i pneumonije uzrokovane mehaničkom ventilacijom	10 ili 20 mg/kg
Bronhopneumonalne infekcije kod cistične fibroze	40 mg/kg
Komplicirane infekcije mokraćnog sustava	10 ili 20 mg/kg
Komplicirane intraabdominalne infekcije	10 ili 20 mg/kg
Komplicirane infekcije kože i mekih tkiva	10 ili 20 mg/kg
Akutni bakterijski meningitis	40 mg/kg
Primjena u bolesnika s febrilnom neutropenijom	20 mg/kg

Djeca s više od 50 kg tjelesne težine

Primjenjuju se doze za odrasle.

Nema iskustva u liječenju djece s oštećenjem bubrega.

Način primjene

Meropenem se obično primjenjuje u obliku intravenske infuzije u trajanju od 15 do 30 minuta (vidjeti dijelove 6.2, 6.3 i 6.6). Doze do 20 mg/kg se mogu primijeniti u obliku intravenske bolus injekcije u trajanju od približno 5 minuta.

Ograničeni su podaci o sigurnosti primjene doza od 40 mg/kg koji bi podržali primjenu u obliku intravenske bolus injekcije u djece.

Za upute o rekonstituciji lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Preosjetljivost na bilo koji antibiotik iz skupine karbapenema.

Teška reakcija preosjetljivosti (npr. anafilaktička reakcija, teške kožne reakcije) na bilo koji tip betalaktamskih antibiotika (npr. penicilini ili cefalosporini).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Kod izbora meropenema, u liječenju pojedinog bolesnika treba procijeniti prikladnost primjene karbapenemskog antibiotika ovisno o težini infekcije, prevalenciji otpornosti na druge odgovarajuće antibiotike i riziku od karbapenem-rezistentnih bakterija.

Otpornost *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* i *Acinetobacter spp*

Otpornost *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* i *Acinetobacter spp* na peneme varira unutar Europske unije. Prije propisivanja lijeka preporučuje se provjeriti lokalna prevalencija otpornosti.

Reakcije preosjetljivosti

Kao i kod svih ostalih beta-laktamskih antibiotika, prijavljene su ozbiljne, i u nekim slučajevima fatalne, reakcije preosjetljivosti (vidjeti dijelove 4.3 i 4.8).

Bolesnici s prethodno zabilježenom preosjetljivosti na karbapeneme, peniciline ili druge beta – laktamske antibiotike mogu biti preosjetljivi i na meropenem. Prije početka liječenja meropenemom, treba provjeriti je li bolesnik ranije imao reakcije preosjetljivosti na beta-laktamske antibiotike.

Ako se razvije teška reakcija preosjetljivosti, treba prekinuti liječenje i poduzeti odgovarajuće mjere.

Teške kožne nuspojave (SCAR), kao što su Stevens-Johnson sindrom (SJS), toksična epidermalna nekroliza (TEN), reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS), eritema multiforme (EM), akutna generalizirana egzantematozna pustuloza (AGEP) zabilježene su u bolesnika liječenih meropenemom (vidjeti dio 4.8). Ako simptomi upućuju na pojavu ovih reakcija, liječenje meropenemom se mora odmah prekinuti i razmotriti druge mjere liječenja.

Kolitis uzrokovan primjenom antibiotika

Kolitis uzrokovan primjenom antibiotika i pseudomembranozni kolitis su zabilježeni kod primjene gotovo svih antibiotika, uključujući i meropenem, a po težini mogu varirati od blagih do po život opasnih. Stoga je važno posumnjati na navedene dijagnoze u bolesnika kod kojih tijekom ili nakon liječenja meropenemom dođe do pojave proljeva (vidjeti dio 4.8). U tom slučaju treba razmotriti prekid liječenja meropenemom i primjenu specifične terapije za *Clostridium difficile*. Ne smiju se primjenjivati lijekovi koji inhibiraju peristaltiku.

Konvulzije

Tijekom liječenja karbapenemima, uključujući meropenem, ponekad su zabilježeni slučajevi napadaja (vidjeti dio 4.8).

Nadziranje funkcije jetre

Tijekom liječenja meropenemom treba pažljivo nadzirati funkciju jetre zbog rizika od hepatotoksičnosti (poremećaj funkcije jetre s kolestazom i citolizom) (vidjeti dio 4.8).

Primjena u bolesnika s bolešću jetre: prilikom primjene meropenema u bolesnika s bolešću jetre treba pažljivo nadzirati funkciju jetre. Nije potrebna prilagodba doze (vidjeti dio 4.2).

Direktni antiglobulinski test (Coombsov test) serokonverzije

Tijekom liječenja meropenemom može doći do pozitivnih rezultata direktnog ili indirektnog Coombsovog testa.

Istodobna primjena s valproatnom kiselinom/natrijevim valproatom/valpromidom

Ne preporučuje se istovremena primjena meropenema i valproatne kiseline/natrijevog valproata/valpromida (vidjeti dio 4.5).

ARCHIFAR sadrži natrij.

ARCHIFAR 500 mg prašak za otopinu za injekciju/infuziju: svaka bočica sadrži približno 2,0 mmola ili oko 45 mg natrija, što treba uzeti u obzir kod bolesnika na dijeti s ograničenim unosom natrija.

ARCHIFAR 1000 mg prašak za otopinu za injekciju/infuziju: svaka bočica sadrži približno 4,0 mmola ili oko 90 mg natrija, što treba uzeti u obzir kod bolesnika na dijeti s ograničenim unosom natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena posebna ispitivanja interakcija s drugim lijekovima, osim s probenecidom.

Probenecid se natječe s meropenemom za aktivnu tubularnu sekreciju i stoga inhibira njegovo izlučivanje putem bubrega te na taj način produljuje poluvrijeme eliminacije i povisuje koncentraciju meropenema u plazmi. Ako se probenecid primjenjuje istovremeno s meropenemom, potreban je oprez.

Mogući učinak meropenema na vezivanje drugih lijekova na proteine plazme ili na metabolizam drugih lijekova nije ispitan. Međutim, postotak vezivanja meropenema na proteine plazme je vrlo nizak pa se stoga ne očekuju interakcije s drugim tvarima na temelju ovog mehanizma.

Zabilježeno je sniženje koncentracije valproatne kiseline u krvi kada se primjenjivala istodobno s karbapenemima. Tijekom dva dana zabilježeno je smanjenje koncentracije valproatne kiseline od 60 – 100 %. Zbog brzog nastupa i opsega smanjenja razine, ne preporučuje se istodobna primjena valproatne kiseline/natrijevog valproata/valpromida s karbapenemskim lijekovima te takvu kombinaciju treba izbjegavati (vidjeti dio 4.4).

Oralni antikoagulansi

Istovremena primjena antibiotika s varfarinom može povećati njegov antikoagulantni učinak. Prijavljeni su brojni slučajevi povećanja antikoagulantnog učinka oralnih antikoagulansa, uključujući varfarin, u bolesnika koji su istodobno primali antibiotike. Rizik može varirati ovisno o podležućoj infekciji, dobi i općem stanju bolesnika, stoga je teško procijeniti utjecaj antibiotika na povećanje INR (međunarodnog normaliziranog omjera, eng. *International Normalised Ratio*). Preporučuje se često praćenje INR tijekom i neposredno nakon istodobne primjene antibiotika i oralnih antikoagulansa.

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni meropenema u trudnica ograničeni.

Ispitivanja na životinjama nisu pokazala direktne ili indirektne štetne učinke u smislu reproduktivne toksičnosti (vidjeti dio 5.3).

Kao mjera opreza, ne preporučuje se primjena meropenema tijekom trudnoće.

Dojenje

Zabilježeno je da se male količine meropenema izlučuju u majčino mlijeko. Meropenem ne bi trebalo primjenjivati tijekom dojenja, osim ako potencijalna korist za majku opravdava potencijalni rizik za dijete.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedena ispitivanja utjecaja na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, prilikom upravljanja vozilima i rada sa strojevima, treba uzeti u obzir da su tijekom liječenja meropenemom prijavljene glavobolja, parestezije i konvulzije.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljene nuspojave u ispitivanju koje je obuhvaćalo 4 872 bolesnika s 5 026 ekspozicija terapiji meropenemom bile su proljev (2,3%), osip (1,4%), mučnina/povraćanje (1,4%) i upale na mjestu primjene injekcije (1,1%). Najčešće prijavljene nuspojave koje se odnose na laboratorijske pretrage su bile trombocitoza (1,6 %) i povećane vrijednosti jetrenih enzima (1,5 – 4,3%).

Tablični prikaz nuspojava

U niže navedenoj tablici nuspojave su navedene prema organskim sustavima i učestalosti: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1\ 000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1\ 000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar iste kategorije učestalosti nuspojave su navedene u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 1

Klasifikacija organskog sustava	Učestalost	Nuspojava
Infekcije i infestacije	manje često	oralna i vaginalna kandidijaza
Poremećaji krvi i limfnog sustava	često	trombocitemija
	manje često	eozinofilija, trombocitopenija, leukopenija, neutropenija, agranulocitoza, hemolitička anemija
Poremećaji imunološkog sustava	manje često	angioedem, anafilaksija (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4)
Poremećaji živčanog sustava	često	glavobolja
	manje često	parestezije
	rijetko	konvulzije (vidjeti dio 4.4)
Poremećaji probavnog sustava	često	proljev, povraćanje, mučnina, bol u abdomenu
	manje često	kolitis povezan s primjenom antibiotika (vidjeti dio 4.4)
Poremećaji jetre i žuči	često	povišene razine transaminaza, povišena razina alkalne fosfataze u krvi, povišena razina laktatne dehidrogenaze u krvi
	manje često	povišene razine bilirubina u krvi
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	često	osip, svrbež
	manje često	urtikarija, toksična epidermalna nekroliza, Steven-Johnsonov sindrom, eritema multiforme
	nepoznato	reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskom reakcijom (DRESS sindrom)
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	manje često	povišena razina kreatinina u krvi, povišena razina ureje u krvi
Opći poremećaji i reakcije na	često	upala, bol

mjestu primjene	manje često	tromboflebitis, bol na mjestu primjene
-----------------	-------------	--

Pedijatrijska populacija

ARCHIFAR je odobren za primjenu u djece starije od 3 mjeseca. Temeljem ograničenih raspoloživih podataka nema dokaza o povećanom riziku od bilo koje nuspojave kod djece. Sve zaprimljene prijave bile su u skladu s onima prijavljenim u odraslih bolesnika.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Relativno predoziranje je moguće, posebice u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega ako doza nije prilagođena kao što je navedeno u dijelu 4.2. Ograničena iskustva nakon stavljanja lijeka u promet su pokazala da su nuspojave zabilježene nakon predoziranja u skladu s profilom nuspojava opisanim u dijelu 4.8, obično su po težini blage te se povuku nakon prekida liječenja ili smanjenja doze. Potrebno je razmotriti simptomatsko liječenje.

U osoba s normalnom funkcijom bubrega, meropenem se brzo izlučuje putem bubrega.

Hemodijaliza će ukloniti meropenem i njegov metabolit.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: pripravci za liječenje bakterijskih infekcija za sustavnu primjenu; karbapenemi; ATK oznaka: J01DH02

Mehanizam djelovanja

Meropenem djeluje baktericidno tako što inhibira sintezu stanične stijenke Gram-pozitivnih i Gram-negativnih bakterija vezanjem na penicilin-vezujuće proteine (PBP, od engl. *Penicillin-Binding Proteins*).

Odnos farmakokinetičkih i farmakodinamičkih svojstava (PK/PD)

Slično kao i kod drugih beta-laktamskih lijekova, utvrđeno je da je učinkovitost meropenema razmjerna vremenu tijekom kojeg su njegove koncentracije u plazmi više od minimalnih inhibitornih koncentracija MIC ($T > MIC$). U nekliničkim ispitivanjima meropenem je pokazao aktivnost kada su koncentracije u plazmi bile iznad minimalnih inhibitornih koncentracija uzročnika tijekom približno 40% razdoblja između primjene dviju doza. U kliničkim uvjetima ova ciljna vrijednost nije utvrđena.

Mehanizam rezistencije

Bakterijska rezistencija na meropenem može biti uzrokovana:

- (1) smanjenom propusnošću vanjske membrane Gram–negativnih bakterija (zbog smanjene produkcije porina)
- (2) smanjenjem afiniteta ciljnih PBP-a
- (3) povećanjem ekspresije komponenti efluksne pumpe, i
- (4) proizvodnjom beta–laktamaza koje mogu hidrolizirati karbapeneme.

U Europskoj uniji su zabilježeni lokalizirani klasteri infekcija uzrokovanih karbapenem–rezistentnim bakterijama.

Nema ciljane ukrižene rezistencije između meropenema i lijekova iz skupine kinolona, aminoglikozida, makrolida i tetraciklina. Međutim, bakterije mogu pokazati rezistenciju na više od jedne skupine antibakterijskih lijekova kada mehanizam koji je u podlozi uključuje nepropusnost i/ili efluksnu pumpu(e).

Granične vrijednosti

Kliničke granične vrijednosti testiranja minimalnih inhibitornih koncentracija (MIC) prema kriterijima Europskog povjerenstva za ispitivanje antimikrobne osjetljivosti (EUCAST), navedene su u sljedećoj tablici.

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

Mikroorganizam	Osjetljiv (S) (mg/l)	Otporan (R) (mg/l)
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 2	> 8
<i>Pseudomonas</i> spp.	≤ 2	> 8
<i>Acinetobacter</i> spp.	≤ 2	> 8
<i>Streptococcus</i> skupine A, B, C i G	vidjeti ⁶	vidjeti ⁶
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹	≤ 2	> 2
<i>Viridans</i> skupina <i>streptococci</i> ²	≤ 2	> 2
<i>Enterococcus</i> spp.	--	--
<i>Staphylococcus</i> spp.	vidjeti ³	vidjeti 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 vrijednosti nevezane za bakterijsku vrstu ⁵	≤ 2	> 8

¹ Granične vrijednosti meropenema za *Streptococcus pneumoniae* i *Haemophilus influenzae* kod meningitisa iznose 0,25 mg/l (osjetljiv) i 1 mg/l (otporan).

² Izolati čije su MIC vrijednosti iznad osjetljive granične vrijednosti su vrlo rijetki ili još nema izvještaja o njima. U slučaju da se otkriju takvi izolati treba ponoviti postupak identifikacije i testove antimikrobne osjetljivosti i, u slučaju pozitivnog nalaza, proslijediti izolat u referentni laboratorij. Dok se ne dokaže klinički učinak, sojeve čije su MIC vrijednosti iznad trenutno prihvaćene granične vrijednosti za rezistentne uzročnike treba prihvatiti kao rezistentne.

³ Osjetljivost stafilokoka na karbapeneme se izvodi na osnovu osjetljivosti na cefoksitin.

⁴ Granične vrijednosti se odnose samo na meningitis.

⁵ Granične vrijednosti nevezane za bakterijsku vrstu su utvrđene uglavnom iz PK/PD podataka i ne ovise o distribuciji MIC za specifične vrste. Koriste se samo za organizme koji nemaju specifične granične vrijednosti. Granične vrijednosti nevezane za bakterijsku vrstu se temelje na sljedećim dozama: EUCAST granične vrijednosti primjenjuju se na meropenem 1000 mg 3 puta dnevno, primijenjen intravenski tijekom 30 minuta kao najniža doza. Doza od 2000 mg 3 puta dnevno je uzeta u obzir za teške infekcije i u postavljanju I/R granične vrijednosti.

⁶ Osjetljivost streptokoka skupina A,B,C i G na beta-laktame se izvodi na osnovu osjetljivosti na penicilin.
-- = Određivanje osjetljivosti se ne preporučuje budući da nije predviđeno liječenje navedenog uzročnika meropenemom.

Izolati mogu biti označeni s R bez prethodnog određivanja.

Prevalencija stečene rezistencije pojedinih vrsta varira geografski i mijenja se tijekom vremena te je poželjno poznavanje lokalnih podataka o rezistenciji, posebice prilikom liječenja teških oblika infekcija. U slučajevima kada je lokalna prevalencija rezistencije tolika da je uopće upitna primjena ovog lijeka u liječenju određenih infekcija, potrebno je konzultirati stručnjaka iz tog područja.

Sljedeća lista patogena je sastavljena na temelju kliničkog iskustva i terapijskih smjernica.

Vrste koje su u pravilu osjetljive

Gram-pozitivni aerobi

Enterococcus faecalis^s

Staphylococcus aureus (meticilin-osjetljivi sojevi)^t

Staphylococcus species (meticilin-osjetljivi sojevi) uključujući *Staphylococcus epidermidis*

Streptococcus agalactiae (grupa B)

Streptococcus milleri grupa (*S. anginosus*, *S. constellatus* i *S. intermedius*)

Streptococcus pneumoniae

Streptococcus pyogenes (grupa A)

Gram-negativni aerobi

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-pozitivni anaerobi

Clostridium perfringens

Peptoniphilus asaccharolyticus

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

Gram-negativni anaerobi

Bacteroides caccae

Bacteroides fragilis grupa

Prevotella bivia

Prevotella disiens

Vrste kod kojih bi stečena rezistencija mogla predstavljati problem

Gram-pozitivni aerobi

Enterococcus faecium^{sf}

Gram-negativni aerobi

Acinetobacter species

Burkholderia cepacia

Pseudomonas aeruginosa

Prirodno rezistentni organizmi

Gram-negativni aerobi

Stenotrophomonas maltophilia

Legionella species

Ostali mikroorganizmi

Chlamydophila pneumoniae

Chlamydophila psittaci

Coxiella burnetii

Mycoplasma pneumoniae

[§] Vrste koje pokazuju prirodnu intermedijarnu osjetljivost

^ε Svi meticilin–rezistentni stafilokoki su rezistentni na meropenem

[†] Stopa rezistencije $\geq 50\%$ u jednoj ili više EU zemalja

Maleus i melioidoza: Uporaba meropenema u ljudi osnovana je na *in vitro* podacima o osjetljivosti za *B. mallei* i *B. pseudomallei* i s ograničenim podacima o primjeni u ljudi.

Liječnici koji liječe bolest trebaju se osloniti na nacionalne i/ili internacionalne smjernice o liječenju sakagije (maleusa) i melioidoze.

5.2 Farmakokinetička svojstva

U zdravih ispitanika srednje poluvrijeme eliminacije iznosi približno 1 sat; srednji volumen distribucije je približno 0,25 l/kg (11–27 l) i srednji klirens je 287 ml/min pri dozi od 250 mg te pada na 205 ml/min pri dozi od 2000 mg. Nakon 30-minutne intravenske infuzije doza od 500, 1000 i 2000 mg postižu se srednje vršne koncentracije u plazmi (C_{\max}) od približno 23, 49 i 115 $\mu\text{g/ml}$, što odgovara vrijednostima površine ispod krivulje (AUC) od 39,3, 62,3 i 153 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. Nakon 5-minutne infuzije C_{\max} vrijednosti iznose oko 52 $\mu\text{g/ml}$ za dozu od 500 mg i 112 $\mu\text{g/ml}$ za dozu od 1000 mg. U bolesnika s normalnom bubrežnom funkcijom višekratna primjena svakih 8 sati neće izazvati nakupljanje meropenema.

Rezultati ispitivanja u 12 bolesnika kojima je post-operativno primijenjen meropenem u dozi od 1000 mg svakih 8 sati zbog intraabdominalne infekcije pokazali su usporedive vrijednosti C_{\max} i poluvijeka s vrijednostima u zdravih ispitanika, ali je volumen raspodjele bio veći, tj. 27 l.

Distribucija

Prosječno vezanje meropenema na proteine plazme iznosi oko 2% i neovisno je o koncentraciji. Nakon brze intravenske primjene (tijekom 5 minuta ili kraće) farmakokinetika je bieksponecijalna što je manje uočljivo nakon infuzije u trajanju od 30 minuta. Meropenem dobro prodire u više tjelesnih tekućina i tkiva uključujući pluća, bronhijalni sekret, žuč, cerebrospinalnu tekućinu, tkivo ženskih spolnih organa, kožu, fasciju, mišić i peritonealni eksudat.

Biotransformacija

Meropenem se metabolizira hidrolizom beta-laktamskog prstena čime nastaje mikrobiološki neaktivni metabolit. *In vitro* meropenem u usporedbi s imipenemom pokazuje smanjenu osjetljivost na hidrolizu humanom dehidropeptidazom–I (DHP-I) te ne zahtijeva istodobnu primjenu DHP-I inhibitora.

Eliminacija

Približno 70% (50–75%) doze meropenema se primarno izlučuje putem bubrega u nepromijenjenom obliku tijekom 12 sati. Dodatnih 28% se izlučuje u obliku mikrobiološki inaktivnog metabolita. Samo oko 2% doze se izlučuje fecesom. Izmjereni bubrežni klirens i učinak probenecida ukazuju na to da meropenem podliježe i glomerularnoj filtraciji i tubularnoj sekreciji.

Oštećena funkcija bubrega

Oštećena funkcija bubrega dovodi do povećanja površine ispod krivulje (AUC) u plazmi i produljenja poluvijeka meropenema. U bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (CrCL 33–74 ml/min) AUC se povećala 2,4 puta. Kod teškog oštećenja funkcije bubrega (CrCL 4–23 ml/min) AUC se povećala 5 puta, a kod bolesnika na hemodijalizi (CrCL <2 ml/min) 10 puta u usporedbi sa zdravim dobrovoljcima (CrCL >80 ml/min).

Površina ispod krivulje mikrobiološki neaktivnog metabolita s otvorenim prstenom je također znatno povećana u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega. Preporučuje se prilagodba doze u bolesnika s umjereno i teško oštećenom funkcijom bubrega (vidjeti dio 4.2).

Meropenem se uklanja hemodijalizom, tijekom koje je klirens oko 4 puta veći od klirensa kod anuričnih bolesnika.

Oštećena funkcija jetre

Ispitivanje u bolesnika s alkoholnom cirozom jetre nije pokazalo učinke bolesti jetre na farmakokinetiku meropenema nakon višekratnog doziranja.

Odrasli bolesnici

Farmakokinetička ispitivanja provedena u odraslih bolesnika nisu pokazala značajne farmakokinetičke razlike u usporedbi sa zdravim dobrovoljcima jednake bubrežne funkcije. Populacijski model napravljen prema podacima dobivenih u 79 bolesnika s intraabdominalnom infekcijom ili upalom pluća, ukazao je na ovisnost središnjeg volumena o tjelesnoj težini i ovisnost klirensa o klirensu kreatinina i životnoj dobi.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika u dojenčadi i djece s infekcijama nakon primjene doza od 10, 20 i 40 mg/kg pokazala je vrijednosti C_{max} slične onima u odraslih nakon primjene doza od 500, 1000, odnosno 2000 mg. Usporedba je pokazala konzistentnu farmakokinetiku između doza i poluvijeka u plazmi sličnu onoj u odraslih, osim u najmlađih ispitanika (<6 mjeseci $t_{1/2}$ 1,6 sati). Srednje vrijednosti klirensa meropenema iznosile su 5,8 ml/min/kg (6–12 godina), 6,2 ml/min/kg (2–5 godine), 5,3 ml/min/kg (6 do 23 mjeseca) i 4,3 ml/min/kg (2–5 mjeseci). Približno 60% primijenjene doze se izlučilo urinom tijekom 12 sati u nepromijenjenom obliku dok se 12% izlučilo u obliku metabolita. Koncentracija meropenema u cerebrospinalnoj tekućini djece s meningitisom iznosi približno 20% koncentracije izmjerene u plazmi, iako se vrijednosti u pojedinačnih bolesnika značajno razlikuju.

Farmakokinetika meropenema u novorođenčadi koja zahtijeva antiinfektivno liječenje pokazala je veći klirens u novorođenčadi više kronološke ili gestacijske dobi, s ukupnim prosječnim poluvijekom od 2,9 sati. *Monte Carlo* simulacija temeljena na populacijskom PK modelu pokazala je da doza od 20 mg/kg primijenjena svakih 8 sati postiže 60% T>MIC za *P. aeruginosa* u 95% nedonoščadi i 91% donesene novorođenčadi.

Stariji bolesnici

Farmakokinetička ispitivanja u zdravih starijih dobrovoljaca (65–80 godina) su pokazala smanjenje klirensa iz plazme. To je smanjenje u izravnom odnosu sa smanjenjem klirensa kreatinina povezanog s dobi, dok je ne-bubrežni klirens tek neznatno smanjen. Zato u starijih bolesnika ne treba prilagođavati dozu meropenema, osim kod onih s umjereno do teško oštećenom funkcijom bubrega (vidjeti dio 4.2).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Ispitivanja na životinjama pokazuju da bubrezi dobro podnose primjenu meropenema. Histološki dokazi renalnog tubularnog oštećenja su zabilježeni kod miševa i pasa samo pri dozama od 2000 mg/kg i višim nakon jednokratne ili višekratne primjene i kod majmuna pri dozi od 500 mg/kg u sedmodnevnom ispitivanju.

Meropenem se obično dobro podnosi od strane središnjeg živčanog sustava. Učinci su zabilježeni samo u ispitivanjima akutne toksičnosti na glodavcima prilikom primjene doza viših od 1000 mg/kg.

Pri intravenskoj primjeni meropenema kod glodavaca LD₅₀ je veća od 2000 mg/kg.

U ispitivanjima s ponovljenim dozama u trajanju do 6 mjeseci, zabilježeni su tek manji učinci uključujući sniženje parametara vezanih uz crvene krvne stanice kod pasa.

U ispitivanjima u kojima su korištene doze do 750 mg/kg na štakorima i do 360 mg/kg na majmunima nije bilo dokaza mutagenog potencijala u konvencionalnom slijedu ispitivanja, kao ni dokaza reproduktivne toksičnosti, uključujući teratogeni potencijal.

Nema dokaza o povećanoj osjetljivosti na meropenem kod mladunaca u usporedbi s odraslim životinjama. U ispitivanjima na životinjama intravenski oblik je pokazao dobru podnošljivost.

Jedini metabolit meropenema ima sličan toksikološki profil u ispitivanjima na životinjama.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Natrijev karbonat, bezvodni

6.2 Inkompatibilnosti

ARCHIFAR se ne smije dodavati ili miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3 Rok valjanosti

36 mjeseci

Pripremljena otopina:

Intravenska bolus injekcija	Konačna koncentracija	Temperatura	Razdoblje stabilnosti
voda za injekcije	50 mg/ml	25 °C	3 sata
		2-8 °C	12 sati
Intravenska infuzija	Konačna koncentracija	Temperatura	Razdoblje stabilnosti
0,9%-tna otopina natrijevog klorida za infuziju	1 mg/ml do 20 mg/ml	25 °C	3 sata
		2-8 °C	24 sata
5%-tna glukoza	1 mg/ml do 20 mg/ml	25 °C	0 (neposredna primjena)
		2-8 °C	0 (neposredna primjena)

S mikrobiološkog stajališta, ako pri otvaranju/rekonstituciji/razrjeđivanju nije primijenjena metoda koja sprječava rizik od mikrobiološke kontaminacije, lijek treba upotrijebiti odmah. Ako se lijek ne upotrijebi odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja otopine su odgovornost korisnika.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u originalnom pakiranju.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

ARCHIFAR 500 mg prašak za otopinu za injekciju/infuziju:

Bezbojna staklena bočica (20 ml) s praškom, zatvorena gumenim čepom i zaštitnom aluminijskom kapicom ili aluminijskom kapicom s plastičnim flip-off poklopcem, 10 bočica u kutiji.

ARCHIFAR 1000 mg prašak za otopinu za injekciju/infuziju:

Bezbojna staklena bočica (30 ml) s praškom, zatvorena gumenim čepom i zaštitnom aluminijskom kapicom ili aluminijskom kapicom s plastičnim flip-off poklopcem, 10 bočica u kutiji.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja s lijekom

Preporučuje se uvijek koristiti svježe pripravljenu otopinu meropenema.

Injekcija: meropenem za primjenu u obliku intravenske bolus injekcije treba otopiti sterilnom vodom za injekcije do konačne koncentracije od 50 mg/ml.

Infuzija: meropenem za primjenu u obliku intravenske infuzije može se otopiti 0,9%-tnom otopinom natrijeva klorida ili 5%-tnom otopinom glukoze za infuziju do konačne koncentracije od 1 do 20 mg/ml.

Rekonstituirana otopina je bistra, bezbojna do slabo-žućkasta otopina bez vidljivih čestica.

Svaka bočica je isključivo za jednokratnu uporabu.

Priprema i primjena otopina treba biti u skladu sa standardnim aseptičnim postupcima.

Prije uporabe pripremljenu otopinu treba protresti.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Medochemie Ltd, 1-10 Constantinoupoleos Str., 3011 Limassol, Cipar

8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

ARCHIFAR 500 mg prašak za otopinu za injekciju/infuziju: HR-H-114292639

ARCHIFAR 1000 mg prašak za otopinu za injekciju/infuziju: HR-H-768392975

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 23. svibnja 2013.

Datum posljednje obnove odobrenja: 28. veljače 2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

06. listopada 2023.