

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

ARCHIFAR
500 mg
1 g
prašak za rastvor za injekciju ili infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

ARCHIFAR 500 mg
Svaka bočica sadrži meropenem trihidrat ekvivalentan 500 mg anhidrovanog meropenema.

ARCHIFAR 1 g
Svaka bočica sadrži meropenem trihidrat ekvivalentan 1000 mg anhidrovanog meropenema.

Pomoćna supstanca sa poznatim efektom:

Svaka bočica od 500 mg sadrži 104 mg natrijum karbonata što odgovara približno 2.0 mmol natrijuma (približno 45 mg).

Svaka bočica od 1 g sadrži 208 mg natrijum karbonata što odgovara približno 4.0 mmol natrijuma (približno 90 mg).

Kompletnu listu pomoćnih supstanci vidjeti poglavlje 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za rastvor za injekciju ili infuziju.
Bijeli do svijetložuti kristalni prašak.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

ARCHIFAR je indikovano za liječenje sledećih infekcija kod odraslih i djece starije od 3 mjeseca (vidjeti poglavlja 4.4 i 5.1):

- Teška pneumonija, uključujući bolničku i pneumoniju povezanu sa mehaničkom ventilacijom.
- Bronhopulmonalne infekcije kod cistične fibroze.
- Komplikacije infekcije urinarnog trakta.
- Komplikacije intra-abdominalne infekcije.
- Intra- i postpartalne infekcije.
- Komplikovane infekcije kože i mekih tkiva.
- Akutni bakterijski meningitis.

ARCHIFAR je indikovano i za liječenje pacijenata sa bakterijemijom koja je povezana ili se sumnja da je povezana sa bilo kojom od gore navedenih infekcija.

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

Potrebno je pridržavati se službenih smjernica o odgovarajućoj primjeni antibakterijskih lijekova.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

U sledećim tablicama prikazane su opšte preporuke za doziranje.

Doziranje meropenema i trajanje liječenja zavisi od tipa infekcije koja se tretira, težine infekcije i kliničkog odgovora pacijenta.

Doza od 2 g tri puta dnevno za odrasle i adolescente i doza od 40 mg/kg tri puta dnevno za djecu može biti posebno odgovarajuća kod liječenja određenih tipova infekcija, kao što su infekcije izazvane manje osjetljivim bakterijskim vrstama (npr. *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*), ili za liječenje veoma teških infekcija.

Dodatno razmatranje doze je potrebno pri liječenju pacijenata sa bubrežnom insuficijencijom (pogledati dalje u tekstu).

Odrasli i adolescenti

Infekcija	Doza primjenjena svakih 8 sati
Teška pneumonija, uključujući bolničku i pneumoniju povezanu sa mehaničkom ventilacijom	500 mg ili 1 g
Bronhopneumonolne infekcije kod cistične fibroze	2 g
Komplikacije infekcije urinarnog trakta	500 mg ili 1 g
Komplikacije intra-abdominalne 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
Primjena kod pacijenata sa febrilnom neutropenijom	1 g

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

Alternativno, doza od 1 g može se dati kao i intravenska bolus injekcija u trajanju od približno 5 minuta. Ograničeni su podaci o sigurnosti primjene doze od 2 g u obliku intravenske bolus injekcije kod odraslih bolesnika.

Oštećenje bubrega

Doza za odrasle i adolescente trebala bi biti prilagođena kada je klirens kreatinina manji od 51 ml/min, kako je prikazano ispod. Ograničeni su podaci o sigurnosti primjene prilagođenih doza za pojedinačnu dozu od 2 g.

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

Meropenem se uklanja hemodijalizom i hemofiltracijom. Potrebnu dozu lijeka treba dati nakon završene hemodijalizacije.

Nije potvrđena preporuka za doziranje kod pacijenata na peritonealnoj dijalizi.

Oštećenje jetre

Dozu nije potrebno prilagođavati pacijentima sa oštećenjem jetre (vidjeti poglavlje 4.4)

Doziranje kod starijih pacijenata

Nije potrebno prilagođavati dozu kod starijih pacijenata sa normalnom funkcijom bubrega ili klirensom kreatinina iznad 50 ml/min.

Pedijatrijska populacija

Djeca mlađa od 3 mjeseca

Sigurnost i efikasnost primjene i djelovanja lijeka ARCHIFAR kao i optimalan režim doziranja kod djece mlađe od 3 mjeseca nisu potvrđeni. Međutim, ograničeni farmakokinetički podaci ukazuju da doza od 20 mg/kg data svakih 8 sati može biti odgovarajući režim primjene (vidjeti poglavlje 5.2).

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

Preporučeni režim doziranja prikazan je u sledećoj tabeli:

Infekcija	Doza primjenjena svakih 8 sati
Teška pneumonija, uključujući bolničku i pneumoniju povezanu sa mehaničkom ventilacijom	10 ili 20 mg/kg
Bronhopneumonalne 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
Primjena kod pacijenata sa febrilnom neutropenijom	20 mg/kg

Djeca iznad 50 kg tjelesne težine

Primjenjuju se doze za odrasle.

Nema iskustva u liječenju djece sa oštećenjima bubrega.

Način primjene

Lijek ARCHIFAR se obično daje kao intravenska infuzija u trajanju od 15 do 30 minuta (pogledati poglavlje 6.2, 6.3, i 6.6). Alternativno, meropenem u dozi od 20 mg/kg se mogu dati u obliku intravenske bolus injekcije u trajanju od približno 5 minuta. Ograničeni su podaci o sigurnosti primjene doze od 40 mg/kg u obliku intravenske bolus injekcije kod djece.

Instrukcije za pripremu rastvora prije primjene, vidjeti poglavlje 6.6.

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koji ekscipijens naveden u poglavlju 6.1.

Preosjetljivost na bilo koji antibiotik iz grupe karbapenema.

Teška reakcija preosjetljivosti (npr. anafilaktička reakcija, teške kožne reakcije) na bilo koji beta-laktamski antibiotik (npr. peniciline ili cefalosporine).

4.4. Specijalna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi lijeka

Kod izbora meropenema u liječenju pojedinačnih pacijenata treba procijeniti prikladnost primjene karbapenemskog antibiotika zasnovano na faktorima kao što su težine infekcije, prevence rezistencije na druge antibiotike i rizika na bakterije rezistentne na karbapenem.

Enterobacteriaceae, *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* spp. rezistencija

Rezistencija penema na *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp. varira širom Evropske Unije. Preporučuje se prilikom propisivanja uzeti u obzir lokalnu stopu rezistencije penema na ove bakterije.

Reakcije preosjetljivosti

Kao i sa svim beta-laktamskim antibioticima, prijavljene su teške reakcije preosjetljivosti, ponekad sa fatalnim ishodom (pogledati poglavlje 4.3 i 4.8).

Pacijenti sa prethodno zabilježenom preosjetljivosti na karbapeneme, peniciline ili druge beta-laktamske antibiotike mogu takođe biti preosjetljivi na meropenem. Prije početka liječenja meropenemom treba provjeriti da li je pacijent ranije imao reakcije preosjetljivosti na beta-laktamske antibiotike.

Ukoliko se razvije teška alergijska reakcija, treba prekinuti liječenje i preduzeti odgovarajuće mjere.

Kolitis izazvan primjenom antibiotika

Kolitis izazvan primjenom antibiotika kao i pseudomembranozni kolitis su zabilježeni kod primjene skoro svih antibiotika, uključujući i meropenem, a po težini mogu varirati od blažeg do po život opasnih. Međutim, važno je uzeti u obzir dijagnoze pacijenata koji imaju dijareju u toku ili nakon liječenja meropenemom (vidjeti poglavlje 4.8).

U tom slučaju treba razmotriti prekid liječenja meropenemom i primjeniti specifičnu terapiju za *Clostridium difficile*. Ne smiju se primjenjivati lijekovi koji inhibišu peristaltiku crijeva.

Konvulzije

Ponekad su tokom liječenja karbapenemima, uključujući i meropenem, zabilježeni slučajevi konvulzija (vidjeti poglavlje 4.8).

Praćenje funkcije jetre

Tokom liječenja meropenemom treba pažljivo nadzirati funkciju jetre zbog rizika od hepatotoksičnosti (hepatična disfunkcija saolestazom i citolizom) (vidjeti poglavlje 4.8).

Primjena kod pacijenata sa bolešću jetre: kod pacijenata sa poremećajima jetre tokom liječenja sa meropenemom potrebno je pratiti funkciju jetre. Nije potrebno prilagođavati dozu (vidjeti poglavlje 4.2).

Direktni antiglobulinski test (*Coombsov test*) serokonverzija

Pozitivan direktni ili indirektni *Coombsov test* se može razviti tokom liječenja sa meropenemom.

Istovremena primjena sa valproinskom kiselinom/natrijumom valproata/valpromida

Ne preporučuje se istovremena primjena meropenema sa valproinske kiseline/natrijum valproata /valpromida (vidjeti poglavlje 4.5).

Pedijatrijska populacija

Meropenem je licenciran za primjenu kod djece iznad 3 mjeseca starosti. Nema zabilježenog povećanog rizika od bilo kojeg neželjenog dejstva za djecu, bazirano na ograničenim podacima. Svi podaci se zasnivaju na događajima koji su zabilježeni na odraslim osobama.

Meropenem sadrži natrijum

Meropenem 500 mg: Ovaj lijek sadrži približno 45,1 mg natrijuma po dozi 500 mg. Treba uzeti u obzir kod pacijenata na dijeti sa kontrolisanim natrijumom.

Meropenem 1 g: Ovaj lijek sadrži približno 90,2 mg natrijuma po dozi 1g. Treba uzeti u obzir kod pacijenata na dijeti sa kontrolisanim natrijumom.

4.5 Interakcija sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcije

Nema specifičnih podataka o mogućim interakcijama s pojedinim lijekovima, izuzev probenecida.

Probenecid se takmiči sa meropenemom za aktivnu tubularnu sekreciju i tako inhibiše njegovo izlučivanje kroz bubrege, na taj način povećava poluvrijeme eliminacije i povisuje koncentraciju meropenema u plazmi. Neophodan je oprez pri istovremenoj primjeni probenecida sa meropenemom.

Potencijalni efekat meropenema na vezivanje drugih lijekova za proteine plazme ili na metabolizam drugih lijekova nisu ispitani. Međutim, postotak vezivanja meropenema za proteine plazme je nizak, pa se ne očekuje interakcija sa drugim jedinjenjima na bazi ovog mehanizma.

Zabilježeno je smanjenje nivoa valproinske kiseline u krvi kada se primjenjuje istovremeno sa karbapenemima, u toku dva dana smanjen je nivo valproinske kiseline od 60-100%. Zbog brzog početka i obim smanjenja nivoa, ne preporučuje se istovremena primjena valproinske kiseline sa karbapenemima, takvu kombinaciju bi trebalo izbjegavati (vidjeti poglavlje 4.4).

Oralni antikoagulantni

Istovremena primjena antibiotika sa varfarinom može pojačati antikoagulantni efekat. Zabilježeno je više slučajeva jačeg antikoagulantnog efekta kod pacijenata koji su koristili oralne antikoagulate, uključujući i varfarin, istovremeno sa antibioticima. Rizik može varirati zavisno od infekcije, životne

dobi i opšteg stanja pacijenta, zbog toga je teško procijeniti uticaj antibiotika na povećanje INR (eng. *International Normalised Ratio*). Preporučuje se češće praćenje INR tokom i neposredno nakon istovremene primjene antibiotika i oralnih antikoagulanasa.

Pedijatrijska populacija

Studije interakcije su rađene samo na odraslim pacijentima.

4.6 Trudnoća i laktacija

Trudnoća

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

Studije na životinjama nisu ukazale na direktne i indirektne štetne učinke u smislu reproduktivne toksičnosti (vidjeti poglavlje 5.3).

Kao mjeru opreza, poželjno je izbjegavati upotrebu meropenema u toku trudnoće.

Dojenje

Mala količina meropenema je pronađena u majčinom mlijeku. Lijek ARCHIFAR ne treba davati ženama koje doje, osim kada korist djelovanja meropenema prevazilazi potencijalni rizik za bebu.

4.7 Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

Nisu provedene studije o učinku meropenema na upravljanje motornim vozilima i radu na mašinama. Međutim, ako pacijent vozi ili upravlja mašinama, treba uzeti u obzir glavobolju, paresteziju i konvulzije koje se mogu javiti nakon primjene meropenema.

4.8 Neželjena dejstva

Rezime bezbjedonosnog profila

Pregledom 4 872 pacijenta sa 5 026 izloženih dejstvu meropenema, najčešća neželjena dejstva povezana sa meropenemom su: dijareja (2,3%), osip (1,4%), nauzeja/povraćanje (1,4%) upale na mjestu primjene (1,1%). Najčešće prijavljeni neželjeni efekti povezani sa meropenemom, a odnose se na laboratorijske pretrage bile su: trombocitoza (1,6%) i povišena vrijednost enzima jetre (1,5-4,3%).

Tabela rizika od neželjenog dejstva

U tabeli 1 navedena su sva neželjena dejstva prema klasifikaciji sistema organa i frekvenciji pojave: 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 ($< 1/10\ 000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Unutar iste kategorije učestalosti nuspojave su navedene u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tabela 1

Klasifikacija sistema organa	Učestalost	Neželjena dejstva
Infekcije i infestacije	manje česte	oralna i vaginalna kandidiaza
	često	trombocitemija
Poremećaji krvnog i limfnog sistema	manje često	eozinofilija, trombocitopenija, leukopenija, neutropenija, agranulocitoza, hemolitička anemija
Poremećaji imunog sistema	manje često	angioedem, anafilaktička reakcija (vidjeti poglavlje 4.3 i 4.4)
	često	glavobolje
	manje često	parestezije
	rijetko	konvulzije (vidjeti poglavlje 4.4)
Poremećaji gastrointestinalnog trakta	često	dijareja, povraćanje, nauzeja, bol u abdomenu
	manje često	kolitis povezan sa primjenom antibiotika (vidjeti poglavlje 4.4)
	često	povišen nivo transaminaza,

Hepatobilijarni poremećaji		povišen nivo alkalne fosfataze u krvi, povišen nivo laktatne dehidrogenaze u krvi
	manje često	povišen nivo bilirubina
Poremećaj kože i potkožnog tkiva	često	osib, svrab
	manje često	urtikarija, toksična epidermalna nekroliza, <i>Stevens-Johnson</i> sindrom, eritem multiforme
	nepoznato	reakcija lijeka sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (<i>DRESS</i> sindrom)
Poremećaj rada bubrega i urinarnog trakta	manje često	povišen nivo kreatinina u krvi, povišen nivo uree u krvi
Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene	često	inflamacija, bol
	manje često	tromboflebitis, bol na mjestu primjene

Pedijatrijska populacija

Meropenem je licenciran za primjenu kod djece iznad 3 mjeseca starosti. Nema zabilježenog povećanog rizika od bilo kojeg neželjenog dejstva za djecu, bazirano na ograničenim podacima. Svi podaci se zasnivaju na događajima koji su zabilježeni na odraslim osobama.

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletne slike o bezbjednosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa korist/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u našoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili

putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu: Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovića bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu ndl@almbih.gov.ba).

4.9. Predoziranje

Relativno predoziranje je moguće, posebno kod pacijenata sa poremećenom funkcijom bubrega ako doza nije prilagođena kao što je opisano u poglavlju 4.2. Ograničena iskustva nakon stavljanja lijeka u promet su pokazala da su neželjena dejstva zabilježena nakon predoziranja u skladu sa profilom neželjenih dejstava opisanih u poglavlju 4.8, obično su po težini blage i povlače se nakon prekida liječenja ili smanjenja doze. Liječenje predoziranja je simptomatsko.

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

Hemodijaliza će ukloniti meropenem i njegove metabolit.

5.FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1. Farmakodinamski karakteristike

Farmakoterapijska grupa: antibiotici sa sistemskim dejstvom, karbapenemi.

ATC: J01DH02

Mehanizam dejstva

Lijek ARCHIFAR djeluje baktericidno tako što inhibiše sintezu bakterijskog ćelijskog zida gram-pozitivnih i gram-negativnih bakterija vezivanjem na penicilin-vezujuće proteine (PBP, eng. *Penicillin Binding Proteins*).

Odnos farmakokinetičkih i farmakodinamskih svojstava (PK/PD)

Slično kao i kod drugih bata-laktamskih antibiotika, utvrđeno je da je djelotvornost meropenema srazmjerna vremenskom toku čije su koncentracije u plazmi više od minimalnih inhibitornih koncentracija MIC ($T > MIC$).

U predkliničkim modelima ispitivanja meropenem je pokazao aktivnost kada su njegove koncentracije u plazmi bile iznad MIC uzročnika tokom približno 40% intervala primjene dvije doze. U kliničkim uslovima ova ciljna vrijednost nije utvrđena.

Mehanizam razvoja rezistencije

Bakterijska rezistencija na meropenem može nastati zbog: (1) smanjene permeabilnosti vanjske membrane gram-negativnih bakterija (kao posljedica smanjene proizvodnje purina) (2) smanjenog afinitet ciljanih PBP-a (3) povećane ekspresije komponenti efluksne pumpe (4) proizvodnje beta-laktamaze koje mogu hidrolizovati karbapeneme.

Lokalizovani klasteri infekcija zbog bakterijske rezistencije karbapenema su zabilježeni u Evropskoj Uniji.

Nema ciljnih ukrštenih rezistencija između meropenema i lijekova iz grupe hinolona, aminoglikozida, makrolida i tetraciklina. Međutim, bakterije mogu pokazati rezistenciju na više od jedne grupe antibiotika kada mehanizam uključuje nepropustnu i/ili efluksnu pumpu.

Granične vrijednosti

Prema kriterijumima Evropska komisija za testiranje osjetljivosti bakterija (EUCAST) kliničke granične vrijednosti testiranja minimalnih inhibitornih koncentracija (MIC) navedene su u tabeli 2.

Tabela 2. EUCAST kliničke granične vrijednosti MIC za meropenem (2017-03-10, v 7.1)

Mikroorganizmi	Osjetljiv (S) (mg/l)	Rezistentan (R) (mg/l)
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤2	>8
<i>Pseudomonas spp.</i>	≤2	>8
<i>Acinetobacter spp.</i>	≤2	>8
<i>Streptococcus</i> grupa A, B, C i G	napomena 5	napomena 5
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹	≤2	>2
<i>Viridans group streptococci</i>	≤2	>2
<i>Enterococcus spp.</i>	--	--
<i>Staphylococcus spp.</i>	napomena 3	napomena 3
<i>Haemophilus influenzae</i> ¹ and <i>Moraxella catarrhalis</i> ²	≤2	>2
<i>Neisseria meningitidis</i> ²	≤0,25	>0,25
Gram-pozitivne anaerobi <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 ⁴	≤2	>8

¹Granična vrijednost meropenema za *Streptococcus pneumoniae* i *Haemophilus influenzae* kod meningitisa iznosi 0,25/l (osjetljiv) i 1 mg/l (rezistentan).

²Sojevi čije su vrijednosti MIC iznad osjetljive granične vrijednosti su rijetke ili još nisu izolovane. U slučaju da se otkriju takvi izolati, treba ponoviti postupak identifikacije i testove za određivanje antibakterijske osjetljivosti i u slučaju pozitivnog nalaza prosljediti izolat u referentnu laboratoriju.

³Osjetljivost stafilokoka na karbapeneme utvrđuje se posredno na osnovu osjetljivosti cefoksitina.

⁴Granične vrijednosti nevezane za bakterijsku vrstu su povezane pomoću podataka PK/PD i nevezano za MIC podjelu specifičnih vrsta. Oni se koriste samo za organizme koji nemaju specifičnu graničnu vrijednost. Granična vrijednost koja nije vezana za vrstu zasnovana je na sledećim dozama: prema EUCAST najniža doza granične vrijednosti meropenema 1000 mg tri puta dnevno, dati intravenozno, preko 30 minuta. Kod teških infekcija dati 2 g meropenema tri puta dnevno u postavljanju I/R granične vrijednosti.

⁵Beta-laktama osjetljivost streptokoka A, B, C i G je izvedena iz preosjetljivosti penicilina.

Određivanje osjetljivosti se ne preporučuje, jer nije predviđeno liječenje navedenog uzročnika meropenemom. Izolati se mogu prijaviti kao R bez prethodnog testiranja.

Prevenција stečene rezistencije za određene vrste može varirati zavisno od geografskog područja i mijenja se tokom vremena, pa je poželjno uzeti u obzir lokalne podatke o rezistenciji, naročito pri liječenju teških infekcija. Po potrebi, treba tražiti stručni savjet kada je lokalna prevalencija rezistentnih sojeva toliko velika da je učinkovitost lijekova kod pojedinih vrsta infekcija upitna.

Sledeća lista patogena se temelji na osnovu kliničkog iskustva i terapijskih smjernica.

Vrste koje su po pravilu osjetljive

Gram-pozitivni aerobi

Enterococcus faecalis[§]

Staphylococcus aureus (methicillin-susceptible) [£]

Staphylococcus species (methicillin-susceptible) 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

Citobacter 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^{§†}

Gram-negativni aerobi

Acinetobacter species
Burkholderia cepacia
Pseudomonas aeruginosa

Inherentno otporni organizmi
Gram-negativni aerobi
Stenotrophomonas maltophilia
Legionella species

Drugi mikroorganizmi
Chlamydia pneumoniae
Chlamydia psittaci
Coxiella burnetii
Mycoplasma pneumoniae

§ Vrste koje pokazuju prirodno srednju podložnost.

£ Svi meticilin-rezistentni stafilocoki su rezistentni na meropenem.

† Rezistencija $\geq 50\%$ u jednoj ili više zemalja EU.

Želudac i melioidoza: Upotreba meropenema kod ljudi bazirana je na podacima o osjetljivosti u *in vitro* uslovima *B. mallei* i *B. pseudomallei* i ograničenim podacima primjene na ljudima. Liječenje ljekari treba da zasnivaju na osnovu nacionalne i/ili internacionalne konsenzusne dokumentacije koja se odnosi na liječenje želudčanih problema i melioidoze.

5.2. Farmakokinetičke karakteristike

Kod zdravih ljudi poluvrijeme života je približno 1 sat; srednji volumen raspodjele je približno 0.25 l/kg (11-27 l) i srednji klirens je 287 ml/min pri dozi od 250 mg i opada do 205 ml/min pri dozi 2g. Nakon 30-minutne intravenske infuzije doza od 500, 1000 i 2000 mg postižu se sledeće srednje maksimalne koncentracije u plazmi C_{max} i to redom približno 23, 49 i 115 $\mu\text{g/ml}$, što odgovara vrijednostima površine ispod krive (PIK) 39.3, 62.3 i 153 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. Nakon 5-minutne infuzije C_{max} vrijednost iznosi 52 $\mu\text{g/ml}$ za dozu od 500 mg i 112 $\mu\text{g/ml}$ nakon primjene doze od 1000 mg. Kod pacijenata sa normalnom funkcijom bubrega kod višekratne primjene svakih 8 sati neće izazvati nakupljanje meropenema.

Rezultati ispitivanja 12 pacijenata kod kojih je dat meropenem postoperativno u dozi od 1000 mg svakih 8 sati zbog intraabdominalne infekcije, pokazali su usporedive vrijednosti C_{max} i poluvrijeme života sa vrijednostima zdravih dobrovoljaca, ali je volumen distribucije veći i iznosi 27 l.

Distribucija

Prosječno vezivanje meropenema za proteine plazme iznosi približno 2 % i nezavisno je od koncentracije. Nakon brze primjene (5 minuta ili kraće) farmakokinetika je biekspencijalna, ali je mnogo manje izraženo nakon 30-minutne infuzione primjene. Pokazalo se da meropenem dobro prodire u tjelesne tečnosti i tkiva uključujući: pluća, bronhijalni sekret, žuč, cerebrospinalnu tečnost, tkiva ženskih polnih organa, kožu, fasciju, mišiće i peritonealni eksudat.

Biotransformacija

Meropenem se metaboliše hidrolizom beta-laktamskog prstena, pri čemu nastaje mikrobiološki neaktivan metabolit. *In vitro*, meropenem pokazuje smanjenu osjetljivost na hidrolizu humanom dihidropeptidazom-I (DHP-I) u odnosu na imipenem i ne zahtjeva istovremenu primjenu dodataka inhibitora DHP-I.

Eliminacija

Meropenem se primarno izlučuje nepromijenjen putem bubrega; približno 70 % (50-75 %) doze nepromijenjenog meropenema izluči se tokom 12 sati. Dodatnih 28 % se izlučuje kao mikrobiološki neaktivan metabolit. Fecesom se izluči približno 2 % primijenjene doze. Izmijenjen bubrežni klirens i dejstvo probenecida ukazuju na to da meropenem podliježe i filtraciji i tubularnoj sekreciji.

Renalna insuficijencija

Kod bolesnika sa oštećenom funkcijom bubrega povećava se PIK i produžava se poluvrijeme života meropenema. Kod pacijenata sa umjerenim oštećenjem bubrega PIK se povećava 2.4 puta (CrCL 33-74 ml/min), 5 puta kod teških oštećenja bubrega (CrCL 4-23 ml/min) i 10 puta kod pacijenata koji su na hemolizi (CrCL <2 ml/min) u poređenju sa zdravim osobama (CrCL >80 ml/min). PIK mikrobiološkog neaktivnog metabolita sa otvorenim prstenom kod pacijenata sa oštećenom funkcijom

bubrega je takođe povećana. Preporučuje se prilagođavanje doze kod pacijenata sa umjerenim i teškim oštećenjem bubrega (vidjeti poglavlje 4.2). Meropenem se uklanja hemodijalizom tokom koje je klirens približno 4 puta veći od klirensa anuričnih pacijenata.

Insuficijencija jetre

Ispitivanje bolesnika sa alkoholnom cirozom jetre nije pokazala efekat bolesti jetre na farmakokinetiku meropenema nakon ponovljenih doza.

Odrasli pacijenti

Farmakokinetičke studije provedene na odraslim pacijentima su pokazale značajne farmakokinetičke razlike u poređenju sa zdravim dobrovoljcima jednake bubrežne funkcije. Populacioni model razvijen prema podacima 79 pacijenata sa intaabdormalnom infekcijom ili pneumonijom, ukazao je na ovisnost središnjeg volumena o tjelesnoj težini i klirensa o klirensu kreatinina i životnoj dobi.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika dojenčadi i djece sa infekcijom nakon primjene doze od 10, 20 i 40 mg/kg pokazala je vrijednost C_{max} približno iste kao kod odraslih nakon primjene 500, 1000 i 2000 mg. Poređenje je pokazalo konzistentnu farmakokinetiku između doze i poluvremena života u plazmi sličnu onoj kod odraslih, osim kod najmlađih ispitanika (<6 mjeseci $t_{1/2}$ 1.6 sati). Srednja vrijednost klirensa meropenema iznosile su 5.8 ml/min/kg (6-12 godina), 6.2 ml/min/kg (2-5 godina), 5.3 ml/min/kg (6-23 mjeseci) i 4.3 ml/min/kg (2-5 mjeseci). Približno 60 % primjenjene doze se izlučuje urinom u toku 12 sati u nepromijenjenom obliku dok se 12 % izluči u obliku metabolita. Koncentracija meropenema u cerebrospinalnoj tečnosti djece sa meningitisom iznosi približno 20 % koncentracija izmjerenih u plazmi, iako se te vrijednosti između pojedninačnih bolesnika značajno razlikuju.

Farmakokinetika meropenema novorođenčadi koja zahtijevaju antiinfektivno liječenje pokazala je veći klirens kod novorođenčadi više hronološke ili gestacijske dobi sa ukupnim prosječnim poluvremenom od 2.9 sati. *Monte Carlo* situacija bazira se na populacionom PK modelu, pokazala je da režim doziranja od 20 mg/kg datih svakih 8 sati postiže 60 % T > MIC za *P. aeruginosa* u 95 % nedonoščadi i 91 % na vrijeme rođene novorođenčadi.

Starija populacija

Farmakokinetička ispitivanja na zdravim starijim dobrovoljcima (65-80) pokazala su smanjenje klirensa u plazmi, koji su u korelaciji sa smanjenjem klirensa kreatinina, dok je ne-bubrežni klirens neznatno smanjen. Zbog toga se kod starijih pacijenata doza ne treba prilagođavati, osim kod onih sa umjereno do teško oštećenom funkcijom bubrega (vidjeti poglavlje 4.2).

5.3. Pretklinički podaci o bezbjednosti primjene

Ispitivanja na životinjama pokazuju da bubrezi dobro podnose primjenu meropenema. Histološki dokazi renalnog tubularnog oštećenja su zabilježena 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.

Centralni nervni sistem generalno dobro podnosi primjenu meropenema. Učinci su zabilježeni samo u ispitivanjima akutne toksičnosti kod glodara pri dozama višim od 1000 mg/kg.

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

U studiji ponovljene doze kod pasa, u trajanju do 6 mjeseci javili su samo manji efekti, uključujući i smanjenje crvenih krvnih ćelija.

Nije bilo dokaza o mutagenom potencijalu u konvencionalnom ispitivanju kao ni dokaza o reproduktivnoj toksičnosti uključujući teratogeni potencijal u ispitivanju na pacovima pri dozi od 750 mg/kg i majmunima pri dozi od 360 mg/kg.

Nema dokaza o povećanoj osjetljivosti na meropenem kod mladunčadi u poređenju sa odraslim životinjama. Intravenski oblik primjene je pokazao dobru podnošljivost u ispitivanju na životinjama.

Jedino metabolit meropenema ima sličan toksikološki profil u ispitivanju životinja.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Lista pomoćnih supstanci

Natrijum karbonat

6.2 Inkompatibilnosti

Ovaj lijek se ne smije miješati zajedno sa drugim lijekovima osim onih navedenih u poglavlju 6.6.

6.3 Rok upotrebe

36 mjeseci

Rekonstituisani rastvor za intravensku injekciju ili infuziju upotrebiti odmah.

Vrijeme od početka rekonstitucije do kraja intravenske infuzije ili injekcije ne sme da pređe 1 sat.

Pripremljen rastvor se ne smije zamrzavati.

6.4. Posebne mjere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 30°C.

6.5. Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja

Tip I providna staklena bočica sa kapičom od 20 ml i 30 ml zatvorena gumenim čepom i zaštitnom aluminijumskom plombom.

6.6. Uputstvo za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka

Lijek ARCHIFAR treba pripremati i primjenjivati u standardnim aseptičnim uslovima. Protresti pripremljeni rastvor prije upotrebe. Svaka bočica je namijenjena samo za jednokratnu upotrebu. Preporučuje se korištenje svježe pripremljene otopine.

Injekcija: Lijek ARCHIFAR se daje kao bolus intravenska injekcija, prije davanja treba da se rastvori sa sterilnom vodom za injekcije.

Infuzija: Lijek ARCHIFAR za intravensku infuziju se može direktno rastvoriti sa 0,9% rastvorom natrijum hlorida ili 5% glukozom rastvora za infuziju.

Režim izdavanja

Lijek se primjenjuje u zdravstvenoj ustanovi sekundarnog ili tercijarnog nivoa (ZU).

7.NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA

Administrativno sjedište proizvođača

MEDOCHEMIE LTD, 1-10 Constantinoupoleos street, 3011 Limassol, Kipar

Proizvođač gotovog lijeka

MEDOCHEMIE LTD (FACTORY C) 2, Michael Erakleous Street, Agios Athanassios, Industrial Area, 4101 Agios Athanassios, Limassol, Kipar

Nosilac dozvole za stavljanje lijeka u promet

FARMALOGIST ALLBIX d.o.o. Bijeljina, Stefana Dečanskog 258, Bijeljina, Bosna i Hercegovina

8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

ARCHIFAR 500 mg, prašak za rastvor za injekciju ili infuziju:04-07.3-1-8296/18 od 01.04.2020.

ARCHIFAR 1 g, prašak za rastvor za injekciju ili infuziju: 04-07.3-1-8297/18 od 01.04.2020.