

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Loditer 500 mg pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă

Loditer 1000 mg pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Loditer 500mg

Fiecare flacon conține meropenem trihidrat echivalent cu meropenem anhidru 500 mg.

Loditer 1000 mg

Fiecare flacon conține meropenem trihidrat echivalent cu meropenem anhidru 1000 mg.

Excipienți cu efect cunoscut:

Fiecare flacon a 500 mg conține carbonat de sodiu 104 mg, echivalent cu sodiu aproximativ 2,0 mEq (aproximativ 45 mg).

Fiecare flacon a 1000 mg conține carbonat de sodiu 208 mg, echivalent cu sodiu aproximativ 4,0 mEq (aproximativ 90 mg).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă.

Pulbere cristalină, de culoare albă până la slab galbenă.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Loditer pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă este indicat pentru tratamentul următoarelor infecții la adulți și la copii cu vârsta peste 3 luni (vezi pct. 4.4 și 5.1):

- Pneumonie severă, inclusiv pneumonie nosocomială și pneumonie de ventilație
- Infecții bronhopulmonare în fibroza chistică
- Infecții complicate ale tractului urinar
- Infecții complicate intra-abdominale
- Infecții intra- și post-partum
- Infecții complicate cutanate și ale țesuturilor moi
- Meningită bacteriană acută

Tratamentul pentru pacienții cu bacteriemie care apare în asociere cu sau este posibil asociată cu oricare dintre infecțiile enumerate mai sus.

Loditer poate fi utilizat în tratamentul pacienților cu neutropenie care prezintă febră suspectată a fi cauzată de o infecție bacteriană.

Trebuie luate în considerare recomandările oficiale privind utilizarea corespunzătoare a antibioticelor.

## 4.2 Doze și mod de administrare

### Doze

Tabelul de mai jos furnizează recomandări generale cu privire la schemele de tratament.

Doza de meropenem administrată și durata tratamentului trebuie să fie în funcție de tipul infecției tratate, inclusiv severitatea acesteia și de răspunsul clinic.

O doză de până la 2 g de trei ori pe zi la adulți și adolescenți și o doză de până la 40 mg/kg, de trei ori pe zi la copii, pot fi adecvate în mod special în cazul tratamentului unor tipuri de infecții cum sunt cele determinate de specii bacteriene mai puțin sensibile (de exemplu *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter spp*) sau unor infecții foarte grave.

În cazul tratării pacienților cu insuficiență renală trebuie să fie luate în considerare aspecte suplimentare în ceea ce privește schema de tratament (vezi mai jos).

### Adulți și adolescenți

<b>Infecție</b>	<b>Doza administrată la fiecare 8 ore</b>
Pneumonie severă, inclusiv pneumonie nosocomială și pneumonie de ventilație	500 mg sau 1 g
Infecții bronhopulmonare în fibroza chistică	2 g
Infecții complicate ale tractului urinar	500 mg sau 1 g
Infecții complicate intra-abdominale	500 mg sau 1 g
Infecții intra- și post-partum	500 mg sau 1 g
Infecții complicate ale pielii și a țesuturilor moi	500 mg sau 1 g
Meningită bacteriană acută	2 g
Tratamentului pacienților cu neutropenie febrilă	1 g

Loditer se administrează de obicei prin perfuzie intravenoasă cu durata de aproximativ 15 până la 30 de minute (vezi pct. 6.2, 6.3 și 6.6).

Alternativ, dozele de până la 1 g pot fi administrate sub forma unei injecții intravenoase in-bolus, cu durata de aproximativ 5 minute. Există date limitate referitoare la siguranță în sensul susținerii administrării unei doze de 2 g la adulți, sub formă de injecție intravenoasă in-bolus.

### Insuficiența renală

Doza pentru adulți și adolescenți trebuie ajustată atunci când clearance-ul creatininei este mai mic de 51 ml/min, după cum este indicat mai jos. Există date limitate în sensul susținerii administrării acestor ajustări ale dozei, pentru o doză limitată de 2 g.

<b>Clearance-ul creatininei (ml/min)</b>	<b>Doza (pe baza intervalului de „unitate,, de doză de 500 mg, 1 g sau 2 g, vezi tabelul de mai sus)</b>	<b>Frecvență</b>

26-50	o unitate de doză	la fiecare 12 ore
10-25	jumătate dintr-o unitate de doză	la fiecare 12 ore
<10	jumătate dintr-o unitate de doză	la fiecare 24 ore

Loditer este eliminat prin hemodializă și hemofiltrare. Doza necesară trebuie administrată după terminarea ședinței de hemodializă.

Nu există recomandări stabilite privind schema de tratament la pacienții care efectuează ședințe de dializă peritoneală.

#### Insuficiența hepatică

Nu este necesară o ajustare a dozei la pacienții cu insuficiență hepatică (vezi pct. 4.4).

#### Vârstnici

Nu este necesară o ajustare a dozei la vârstnici care au o funcție renală normală sau un clearance al creatininei mai mare de 50 ml/min.

#### Copii și adolescenți

##### *Copii cu vârste sub 3 luni*

Nu au fost stabilite siguranța și eficacitatea tratamentului cu meropenem la copii cu vârsta sub 3 luni și o schemă optimă de tratament nu a fost identificată. Cu toate acestea, date farmacocinetice limitate sugerează faptul că administrarea a 20 mg/kg la fiecare 8 ore ar putea reprezenta o schemă de tratament adecvată (vezi pct. 5.2).

##### *Copii cu vârsta cuprinsă între 3 luni și 11 ani, cu greutatea corporală până la 50 kg*

Schemele de tratament recomandate sunt prezentate în tabelul de mai jos:

<b>Infecție</b>	<b>Doza administrată la fiecare 8 ore</b>
Pneumonie severă, inclusiv pneumonie nosocomială și pneumonie de ventilație	10 sau 20 mg/kg
Infecții bronhopulmonare în fibroza chistică	40 mg/kg
Infecții complicate ale tractului urinar	10 sau 20 mg/kg
Infecții complicate intra-abdominale	10 sau 20 mg/kg
Infecții complicate ale pielii și a țesuturilor moi	10 sau 20 mg/kg
Meningită bacteriană acută	40 mg/kg
Tratamentul pacienților cu neutropenie febrilă	20 mg/kg

##### *Copii cu greutatea corporală mai mare de 50 kg*

Trebuie administrată doza de la adult.

Nu există experiență privind utilizarea la copii cu insuficiență renală.

#### Mod de administrare

Meropenem se administrează de obicei prin perfuzie intravenoasă cu durata de aproximativ 15 până la 30 de minute (vezi pct. 6.2, 6.3 și 6.6). Alternativ, dozele de meropenem de până la 20 mg/kg pot fi administrate sub forma unei injecții intravenoase în bolus, cu durata de aproximativ 5 minute. Există date limitate referitoare la siguranță în sensul susținerii administrării unei doze de 40 mg/kg la copii, sub formă de injecție intravenoasă în bolus.

Pentru instrucțiuni privind reconstituirea medicamentului înainte de administrare, vezi pct 6.6.

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct 6.1.

Hipersensibilitate la alte antibiotice din grupa carbapenemelor.

Hipersensibilitate severă (de exemplu reacție anafilactică, reacție cutanată severă) la orice alt tip de antibiotic betalactamic (de exemplu peniciline sau cefalosporine).

#### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

Alegerea meropenemului pentru tratamentul unui pacient trebuie să se facă luând în considerare utilizarea adecvată a unui antibiotic din grupa carbapenemelor în funcție de factori cum sunt severitatea infecției, prevalența rezistenței la alte antibiotice corespunzătoare și riscul de selecție a tulpinilor bacteriene rezistente la carbapeneme.

##### Rezistența la *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*

Rezistența la peneme a *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* și *Acinetobacter spp.* variază în cadrul Uniunii Europene. Medicii care prescriu sunt sfătuiți să ia în considerare prevalența rezistenței acestor bacterii la peneme.

##### Reacții de hipersensibilitate

Similar tuturor antibioticelor betalactamice, au fost raportate reacții de hipersensibilitate grave și, ocazional, letale (vezi pct. 4.3 și 4.8).

Pacienții cu antecedente de hipersensibilitate la carbapeneme, peniciline sau alte antibiotice betalactamice pot fi hipersensibili și la meropenem. Înainte de inițierea tratamentului cu meropenem, trebuie făcută o anamneză atentă privind reacții anterioare de hipersensibilitate la antibioticele betalactamice.

Dacă apare o reacție alergică severă, trebuie să se întrerupă administrarea medicamentului și trebuie luate măsuri adecvate.

Reacțiile adverse cutanate severe (SCAR), cum ar fi sindromul Stevens-Johnson (SJS), necroliza epidermică toxică (TEN), reacția medicamentoasă cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS), eritemul multiform (EM) și pustuloza exantematoasă acută generalizată (AGEP) au fost raportate la pacienții cărora li s-a administrat meropenem (vezi pct. 4.8). Dacă apar semne și simptome care sugerează aceste reacții, meropenem trebuie retras imediat și trebuie luat în considerare un tratament alternativ.

##### Colita asociată utilizării de antibiotice

Colita asociată utilizării de antibiotice și colita pseudomembranoasă au fost raportate în cazul utilizării majorității antibioticelor, inclusiv meropenem și poate varia ca severitate de la o formă ușoară până la o formă care poate pune viața în pericol. Prin urmare, este important să se ia în considerare acest diagnostic la pacienții ce prezintă diaree în timpul sau în urma administrării de meropenem (vezi pct. 4.8). Trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului cu meropenem și administrarea unui tratament specific pentru *Clostridium difficile*. Medicamente care inhibă peristaltismul nu trebuie administrate.

##### Convulsii

Crizele convulsive au fost raportate rar în timpul tratamentului cu carbapeneme, inclusiv meropenem (vezi pct. 4.8).

##### Monitorizarea funcției hepatice

Funcția hepatică trebuie atent monitorizată în cursul tratamentului cu meropenem din cauza riscului de toxicitate hepatică (disfuncție hepatică însoțită de colestază și citoliză) (vezi pct. 4.8).

Utilizarea la pacienți cu afecțiuni hepatice: în cazul pacienților cu tulburări hepatice preexistente funcția hepatică trebuie monitorizată în cursul tratamentului cu meropenem. Nu este necesară o ajustare a dozei (vezi pct. 4.2).

#### Testul direct antiglobulină (testul Coombs)

În cursul tratamentului cu meropenem este posibilă obținerea unui rezultat pozitiv la testul Coombs direct sau indirect.

#### Utilizarea concomitentă cu acidul valproic/valproatul de sodiu/ valpromidă

Nu se recomandă utilizarea concomitentă a meropenemului cu acidul valproic/valproatul de sodiu/ valpromidă (vezi pct. 4.5).

Loditer conține sodiu.

Loditer 500 mg: Acest medicament conține sodiu aproximativ 45 mg per doză de 500 mg, echivalent cu 2,25% din cantitatea maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g sodiu la un adult.

Loditer 1000 mg: Acest medicament conține sodiu aproximativ 90 mg per doză de 1000 mg, echivalent cu 4,5% din cantitatea maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g sodiu la un adult.

### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile cu medicamente specifice în afară de probenecid. Probenecidul se află în competiție cu meropenem în procesul de secreție tubulară activă și, în acest fel, inhibă excreția renală de meropenem, având drept efect creșterea timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare și concentrația plasmatică a meropenemului. Se recomandă precauție în cazul administrării concomitente a probenecidului cu meropenemul.

Nu s-au efectuat studii pentru determinarea efectului potențial al meropenemului asupra legării de proteinele plasmatică sau metabolizării altor medicamente. Cu toate acestea, legarea de proteinele plasmatică este atât de mică încât nu se așteaptă apariția unor interacțiuni cu alte medicamente datorită acestui mecanism.

Au fost raportate scăderi ale valorilor sanguine ale acidului valproic în cazul administrării concomitente cu carbapeneme, având ca rezultat o scădere de 60-100 % a valorilor sanguine ale acidului valproic în aproximativ două zile. Datorită debutului rapid și scăderii marcate, se consideră că administrarea concomitentă a acidului valproic/valproatului de sodiu/valpromidei cu carbapeneme nu poate fi controlată și, ca urmare, trebuie evitată (vezi pct. 4.4).

#### *Anticoagulante orale*

Administrarea concomitentă a antibioticelor cu warfarina poate amplifica efectele anticoagulante ale acesteia. Au existat multe raportări privind creșterea efectului anticoagulant al medicamentelor anticoagulante administrate pe cale orală, inclusiv warfarina, la pacienți aflați sub antibioticoterapie concomitentă.

Riscul poate varia în funcție de infecția preexistentă, de vârstă și de starea generală a pacientului, astfel încât contribuția antibioticului la creșterea INR (raportul internațional normalizat) este dificil de evaluat. Se recomandă monitorizarea frecventă a INR în cursul administrării concomitente a antibioticelor cu un medicament anticoagulant oral, precum și o scurtă perioadă de timp după aceea.

#### *Copii și adolescenți*

Studiile de interacțiune au fost efectuate numai la adulți.

### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

#### *Sarcina*

Nu există date sau sunt limitate privind utilizarea meropenemului la femeile gravide.

Studiile la animale nu au indicat prezența unor efecte dăunătoare, directe sau indirecte, din punct de vedere al toxicității asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Ca măsură de precauție, este de preferat să se evite utilizarea meropenemului în timpul sarcinii.

### Alăptarea

A fost raportată excreția unor cantități mici de meropenem în laptele uman. Meropenem nu trebuie administrat femeilor care alăptează, cu excepția cazului în care potențialul beneficiu pentru mamă justifică potențialul risc pentru sugar.

### 4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Cu toate acestea, atunci când se conduc vehicule sau se folosesc utilaje, trebuie să se țină seama de faptul că au fost raportate pentru meropenem dureri de cap, parestezii și convulsii.

### 4.8 Reacții adverse

#### Rezumatul profilului de siguranță

În cadrul unei analize care a inclus 4872 de pacienți cu 5026 expuneri terapeutice la meropenem, reacțiile adverse cel mai frecvent raportate la meropenem au fost diareea (2,3%), erupțiile cutanate tranzitorii (1,4%), greața/vărsăturile (1,4 %) și inflamația apărută la locul de injecție (1,1 %). Reacțiile adverse privind analizele de laborator, legate de meropenem, cel mai frecvent raportate, au fost trombocitoza (1,6 %) și creșterea valorilor serice ale enzimelor hepatice (1,5 - 4,3 %).

#### Lista tabelară a reacțiilor adverse

În tabelul de mai jos sunt prezentate toate reacțiile adverse pe aparate, sisteme și organe, în funcție de frecvența de apariție: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ); frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ); mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ); foarte rare ( $< 1/10000$ ) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

**Tabelul 1**

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție adversă
Infecții și infestări	Mai puțin frecvente	candidoză orală și vaginală
Tulburări hematologice și limfatice	Frecvente	trombocitemie
	Mai puțin frecvente	eozinofilie, trombocitopenie, leucopenie, neutropenie agranulocitoză, anemie hemolitică
Tulburări ale sistemului imunitar	Mai puțin frecvente	angioedem, anafilaxie (vezi pct. 4.3 și 4.4)
Tulburări psihice	Rare	delir
Tulburări ale sistemului nervos	Frecvente	cefalee
	Mai puțin frecvente	parestezie
	Rare	convulsii (vezi pct. 4.4)
Tulburări gastrointestinale	Frecvente	diaree, vărsături, greață, durere abdominală
	Mai puțin frecvente	colită asociată antibioterapiei (vezi pct. 4.4)
Tulburări hepatobiliare	Frecvente	creșterea transaminazelor, creșterea fosfatazei alcaline sanguine, creșterea lactat dehidrogenazei sanguine
	Mai puțin frecvente	creștere a bilirubinei sanguine
Afecțiuni cutanate și ale țesutului	Frecvente	erupție cutanată tranzitorie, prurit

subcutanat		
	Mai puțin frecvente	urticarie, necroliză epidermică toxică, sindrom Stevens-Johnson, eritem polimorf (vezi pct 4.4)
	Cu frecvență necunoscută	Reacție medicamentoasă cu eozinofilie și simptome sistemice, pustuloză exantematoasă acută generalizată (vezi pct. 4.4)
Tulburări renale și ale căilor urinare	Mai puțin frecvente	creștere a creatininei sanguine, creștere a ureei sanguine
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Frecvente	inflamație, durere
	Mai puțin frecvente	Tromboflebită, durere la locul injectării

#### Copii și adolescenți

Meropenem este autorizat pentru copii de peste 3 luni. Nu există nici o dovadă a unui risc crescut de reacție adversă la medicament la copii pe baza datelor disponibile limitate. Toate rapoartele primite au fost în concordanță cu evenimente observate la populația adultă.

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după punerea pe piață a medicamentului este importantă. Aceasta permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

Bucuresti 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro).

## **4.9 Supradozaj**

Supradozajul relativ este posibil la pacienții cu insuficiență renală dacă doza nu este ajustată conform celor descrise la pct. 4.2. O experiență limitată, ulterioară punerii pe piață, indică faptul că, dacă apar reacții adverse în urma supradozajului, acestea sunt în conformitate cu profilul reacțiilor adverse descris la pct. 4.8, sunt în general de severitate mică și se rezolvă prin întreruperea tratamentului sau scăderea dozei. Trebuie luat în considerare tratamentul simptomatic.

La pacienții cu funcție renală normală se produce o eliminare renală rapidă.

Meropenem și metabolitul său sunt eliminați prin hemodializă.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: antibacteriene de uz sistemic, carbapeneme, codul ATC: J01DH02

#### Mecanism de acțiune

Acțiunea bactericidă a meropenemului se exercită prin inhibarea sintezei peretelui celular bacterian la bacteriile Gram-pozitiv și Gram-negativ, prin legarea de proteinele de legare a penicilinei (*penicillin-binding proteins*, PBP).

#### Relația farmacocinetică/farmacodinamică (PK/PD)

S-a constatat că, similar cu alte antibiotice betalactamice, timpul în care concentrațiile de meropenem depășesc concentrațiile minime inhibitorii CMI ( $T > CMI$ ) se corelează cel mai bine cu eficiența. În modelele preclinice, activitatea meropenemului a fost demonstrată când concentrațiile plasmatice au depășit CMI pentru organismele infectante pentru aproximativ 40% din intervalul de dozare. Această țintă nu a fost stabilită clinic.

#### Mecanism de rezistență

Rezistența bacteriană la meropenem poate rezulta din: (1) scăderea permeabilității membranei externe a bacteriilor Gram-negativ (datorată diminuării producției de porine) (2) reducerea afinității PBPș țintă (3) creșterea expresiei componentelor pompei de eflux și (4) producția de beta-lactamaze care pot hidroliza carbapenemele.

În Uniunea Europeană au fost raportate focare localizate de infecții determinate de bacterii rezistente la carbapeneme.

Nu există rezistență încrucișată între meropenem și alte medicamente, cum sunt chinolonele, aminoglicozidele, macrolidele sau tetraciclinele. Cu toate acestea, microorganismele pot manifesta rezistență la mai multe clase de medicamente antibacteriene când mecanismul implicat include impermeabilitate și/sau pompă (pompe) de eflux.

#### Valori critice

Valorile critice ale CMI clinice stabilite de EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) sunt prezentate mai jos.

#### **Valori critice EUCAST ale CMI clinice pentru meropenem (2013-02-11, v 3.1)**

<b>Microorganism</b>	<b>Sensibil (S) (mg/l)</b>	<b>Rezistent (R) (mg/l)</b>
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 2	> 8
<i>Pseudomonas spp</i>	≤ 2	> 8
<i>Acinetobacter spp</i>	≤ 2	> 8
<i>Streptococcus</i> grupele A, B, C și G	nota 6	nota 6
<i>Streptococcus pneumoniae</i> <sup>1</sup>	≤ 2	> 2
Grupul <i>Viridans</i> de streptococi <sup>2</sup>	≤ 2	> 2
<i>Enterococcus spp</i>	--	--
<i>Staphylococcus</i> <sup>2</sup> <i>spp</i>	nota 3	nota 3
<i>Haemophilus influenzae</i> <sup>1,2</sup> and <i>Moraxella catarrhalis</i> <sup>2</sup>	≤ 2	> 2
<i>Neisseria meningitidis</i> <sup>2,4</sup>	≤ 0,25	> 0,25
Anaerobi gram-pozitiv cu excepția <i>Clostridium difficile</i>	≤ 2	> 8
<i>Listeria monocytogenes</i>	≤ 0,25	> 0,25
Anaerobi gram-negativ	≤ 2	> 8
Limite care nu sunt legate de specie <sup>5</sup>	≤ 2	> 8



1 Valorile critice ale meropenemului pentru *Streptococcus pneumoniae* și *Haemophilus influenzae* în cazul pacienților cu meningită sunt 0,25 mg/l (sensibil) și 1 mg/l (rezistent).

2 Tulpinile cu valori CMI peste valoarea critică susceptibilă sunt rare sau încă neraportate. Testele pentru identificarea și testarea sensibilității antimicrobiene efectuate asupra unor astfel de tulpini izolate trebuie repetate și, dacă rezultatul se confirmă, izolatul trebuie trimis la un laborator de referință. Până la apariția unor dovezi privind răspunsul clinic pentru izolatele confirmate cu valori CMI peste valoarea critică a rezistenței actuale, ele vor trebui raportate ca rezistente.

3 Sensibilitatea stafilococilor la carbapeneme se deduce din sensibilitatea la cefoxitină.

4 Valorile critice se referă exclusiv la meningită.

5 Valorile critice nelegate de specii au fost determinate, în principal, din datele de farmacocinetică/farmacodinamică și sunt independente de distribuțiile CMI valabile pentru specii specifice. Acestea trebuie utilizate numai pentru specii care nu au valori critice specifice. Valorile critice nelegate de specii sunt bazate pe următoarele doze: valorile critice EUCAST pentru meropenem se aplica pentru meropenem 1000 mg x 3/zi administrat intravenos timp de 30 minute la cea mai mică doză. Doza de 2 g x 3/zi a fost luată în considerare pentru infecții severe și pentru stabilirea valorii critice I/R.

6 Sensibilitatea beta-lactamică a *streptococului* de grup A, B, C și G este indicată de sensibilitatea la penicilină.

-- = Nu se recomandă testarea sensibilității la specia care este o ținta slabă pentru terapia medicamentoasă.

Izolatele pot fi raportate ca R fără testare preliminară.

Prevalența rezistenței dobândite poate varia în funcție de regiunea geografică și în timp pentru speciile selectate și sunt necesare informații locale despre rezistență, în special în tratamentul infecțiilor severe. Dacă este necesar, se va apela la sfaturile experților când prevalența locală a rezistenței este de așa fel încât utilitatea medicamentului este incertă în tratamentul infecțiilor determinate de anumite tulpini.

Tabelul următor cu microorganismele enumerate este alcătuit pe baza experienței clinice și a recomandărilor terapeutice.

### **Specii frecvent sensibile**

#### Aerobi Gram-pozitiv

*Enterococcus faecalis*<sup>§</sup>

*Staphylococcus aureus* (tulpini sensibile la meticilină) <sup>£</sup>

*Staphylococcus spp* (tulpini sensibile la meticilină) inclusiv *Staphylococcus epidermidis*

*Streptococcus agalactiae* (Grup B)

Grupul *Streptococcus milleri* (*S. anginosus*, *S. constellatus* și *S. intermedius*)

*Streptococcus pneumoniae*

*Streptococcus pyogenes* (Grup A)

#### Aerobi Gram-negativ

*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*

#### Anaerobi Gram-pozitiv

*Clostridium perfringens*  
*Peptoniphilus asaccharolyticus*  
Speciile *Peptostreptococcus* (incluzând *P. micros*, *P. anaerobius*, *P. magnus*)

Anaerobi Gram-negativ

*Bacteroides caccae*  
Grupul *Bacteroides fragilis*  
*Prevotella bivia*  
*Prevotella disiens*

**Speciile în cazul cărora rezistența dobândită ar putea reprezenta o problemă**

Aerobi Gram-pozitiv

*Enterococcus faecium*<sup>§†</sup>

Aerobi Gram-negativ

Speciile *Acinetobacter*  
*Burkholderia cepacia*  
*Pseudomonas aeruginosa*

**Microorganismele naturale rezistente**

Aerobi Gram-negativ

*Stenotrophomonas maltophilia*  
*Legionella* spp

**Alte microorganismele**

*Chlamydophila pneumoniae*  
*Chlamydophila psittaci*  
*Coxiella burnetii*  
*Mycoplasma pneumoniae*

<sup>§</sup>Specii care demonstrează o sensibilitate intermediară naturală

<sup>‡</sup>Toți stafilococii rezistenți la meticilină sunt rezistenți la meropenem

<sup>†</sup>Rata de rezistență  $\geq 50\%$  în una sau mai multe țări UE.

Glandere și melioidoză: Utilizarea meropenemului la om se bazează pe date de susceptibilitate și date umane limitate pentru *B. mallei in vitro* și *B. Pseudomallei*. Medicii curanți trebuie să se refere la nivel național și/sau internațional la documente de consens privind tratamentul glandere și melioidozei.

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

La subiecții sănătoși, valoarea medie a timpului de înjumătățire plasmatică este de aproximativ 1 oră; valoarea medie a volumului de distribuție este de aproximativ 0,25 l/kg (11-27 l) iar valoarea medie a clearance-ului este de 287 ml/min la 250 mg, scăzând până la 205 ml/min la 2 g. Administrarea dozelor de 500, 1000 și 2000 mg prin perfuzie cu durata de 30 minute au condus la obținerea unei valori medii a C<sub>max</sub> de aproximativ 23, 49 și, respectiv, 115 μg/ml, corespunzând unor valori ale ASC de 39,3, 62,3 și, respectiv, 153 μg.h/ml. În urma administrării prin perfuzie cu durata de 5 minute, valorile C<sub>max</sub> au fost de 52 și 112 μg/ml pentru doza de 500 și, respectiv, de 1000 mg. Când sunt administrate doze repetate la fiecare 8 ore subiecților cu funcție renală normală, nu are loc acumularea meropenemului.

Un studiu care a înrolat 12 pacienți cărora li s-a administrat 1000 mg meropenem pentru infecțiile intraabdominale la fiecare 8 ore după intervenția chirurgicală a demonstrat o C<sub>max</sub> și un timp de înjumătățire plasmatică comparabile cu cele observate la subiecții sănătoși, dar un volum de distribuție mai mare, cu o valoare de 27 l.

Distribuție

Valoarea medie a proporției de legare de proteinele plasmatică a meropenemului a fost de aproximativ 2% și a fost independentă de concentrație. După administrarea rapidă (5 minute sau mai puțin)

farmacocinetica este biexponențială, aspect mult mai puțin evidențiat după o perfuzie cu durată de 30 de minute. S-a demonstrat că meropenemul pătrunde bine în mai multe lichide și țesuturi: inclusiv în plămâni, secreții bronșice, bilă, lichid cerebrospinal, țesuturi de la nivelul aparatului genital, la nivel cutanat, fascii, mușchi și exudate peritoneale.

#### Metabolizare

Meropenemul este metabolizat prin hidrolizarea inelului betalactamic, generând un metabolit inactiv din punct de vedere microbiologic. *In vitro*, meropenemul demonstrează sensibilitate redusă la hidrolizarea de către dehidropeptidaza-I (DHP-I) umană, comparativ cu imipenemul, nefiind necesară administrarea concomitentă a inhibitorului DHP-I.

#### Eliminare

Meropenemul este, în principal, excretat sub formă nemodificată pe cale renală; aproximativ 70% (50-75%) din doză se excretă nemodificată în decurs de 12 ore. Un plus de 28% este recuperată ca metabolit inactiv din punct de vedere microbiologic. În materiile fecale s-a regăsit numai aproximativ 2% din doză. Clearance-ul renal măsurat și efectul probenecidului arată că meropenemul este supus atât filtrării, cât și secreției tubulare.

#### Insuficiența renală

Insuficiența renală rezultă din valorile plasmatice mai mari ale ASC și un timp de înjumătățire plasmatică mai lung demonstrate pentru meropenem. Au existat creșteri ale ASC de 2,4 ori la pacienții cu insuficiență moderată (ClCr 33-74 ml/min), de 5 ori în cazul insuficienței severe (ClCr 4-23 ml/min) și de 10 ori la pacienții hemodializați (ClCr <2 ml/min), comparativ cu subiecții sănătoși (ClCr >80 ml/min). ASC a metabolizilor inactivi din punct de vedere microbiologic cu inel deschis a fost, de asemenea, considerabil crescută la pacienții cu insuficiență renală. Se recomandă ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală moderată și severă (vezi pct. 4.2).

Meropenemul este eliminat prin hemodializă, în timpul hemodializei clearance-ul fiind de aproximativ 4 ori mai mare decât la pacienții cu anurie.

#### Insuficiența hepatică

Un studiu care a înrolat pacienți cu ciroză alcoolică nu a arătat niciun efect al afecțiunii hepatice asupra farmacocineticii meropenemului după doze repetate.

#### Pacienți adulți

Studiile farmacocinetice efectuate la pacienți nu au demonstrat diferențe semnificative din punct de vedere farmacocinetic prin comparație cu subiecții sănătoși având o stare echivalentă a funcției renale. Un model populațional dezvoltat pe baza datelor provenite de la 79 de pacienți cu infecție intra-abdominală sau pneumonie a arătat existența unei dependențe a volumului central de greutatea corporală și a clearance-ului de clearance-ul creatininei și de vârstă.

#### Copii și adolescenți

Farmacocinetica la sugari și copii cu infecții tratați cu doze de 10, 20 și 40 mg/kg a evidențiat valori ale C<sub>max</sub> aproximativ echivalente cu cele observate la adulți după administrarea unor doze de 500, 1000, respectiv 2000 mg. Comparația a demonstrat parametri farmacocinetici consecvenți între doze și timpii de înjumătățire plasmatică similari cu cei observați la adulți, cu excepția celor mai mici (<6 luni t<sub>1/2</sub> 1,6 ore). Valorile medii ale clearance-ului meropenemului au fost de 5,8 ml/min/kg (6-12 ani), 6,2 ml/min/kg (2-5 ani), 5,3 ml/min/kg (6-23 luni) și 4,3 ml/min/kg (2-5 luni). Aproximativ 60% din doză este excretată în urină după 12 ore, alte 12% fiind excretate sub forma metabolitului. Concentrațiile meropenemului în LCR la copiii cu meningită sunt de aproximativ 20% din valorile plasmatice concomitente, deși există variații semnificative inter-individuale.

Farmacocinetica meropenemului la nou-născuții care necesită tratament antiinfecțios a demonstrat valori mai mari ale clearance-ului la nou-născuții cu vârstă cronologică sau gestațională mai mare, cu o medie generală al timpului de înjumătățire plasmatică de 2,9 ore. Simularea Monte Carlo bazată pe un model populațional FC a demonstrat că o schemă de administrare de 20 mg/kg la 8 ore a dus la obținerea a T>CMI de 60% pentru *P. aeruginosa* pentru 95% dintre prematuri și 91% dintre copiii

născuți la termen.

### Vârstnici

Studiile de farmacocinetică la subiecți vârstnici sănătoși (cu vârsta de 65-80 ani) au demonstrat o reducere a clearance-ului plasmatic care s-a corelat cu o reducere legată de vârstă a clearance-ului creatininei și o reducere mai mică a clearance-ului non-renal. Nu este necesară o ajustare a dozei la pacienții vârstnici, cu excepția celor cu insuficiență renală moderată până la severă (vezi pct. 4.2).

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

Studiile la animale indică faptul că meropenemul este bine tolerat la nivel renal. Dovezile histologice ale leziunilor tubulare renale au fost observate la șoareci și câini numai la doze de 2000 mg/kg și mai mari, după o singură administrare și la maimuțe la doze de 500 mg/kg într-un studiu cu durată de 7 zile.

Meropenemul este, în general, bine tolerat la nivelul sistemului nervos central. Efectele au fost observate în studiile privind toxicitatea după doză unică la rozătoare la doze mai mari de 1000 mg/kg.

DL50 al meropenemului administrat intravenos la rozătoare este mai mare de 2000 mg/kg.

În studii cu doze repetate și cu durata de până la 6 luni, au fost observate numai efecte minore, inclusiv o scădere a parametrilor eritrocitari la câini.

Nu au existat dovezi de potențial mutagen într-o baterie de teste convenționale și nici dovezi de toxicitate asupra funcției de reproducere sau de potențial teratogen în studiile efectuate la șobolani cu doze de până la 750 mg/kg și la maimuțe cu doze de până la 360 mg/kg.

Nu au existat dovezi de creștere a sensibilității la meropenem la pui, comparativ cu animalele adulte. Formula pentru administrare intravenoasă a fost bine tolerată în studiile efectuate la animale.

Singurul metabolit al meropenemului a avut un profil de toxicitate similar, în studiile efectuate la animale.

## **6. PARTICULARITĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Loditer 500 mg pulbere pentru soluție injectabilă/ perfuzabilă: carbonat de sodiu anhidru,  
Loditer 1000 mg pulbere pentru soluție injectabilă/ perfuzabilă: carbonat de sodiu anhidru

### **6.2 Incompatibilități**

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

2 ani.

După reconstituire:

Soluțiile reconstituite pentru injecție sau perfuzie intravenoasă trebuie utilizate imediat. Intervalul de timp între începerea procedurii de reconstituire și finalul injecției sau perfuziei intravenoase nu trebuie să fie mai mare de o oră.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Pentru condiții de păstrare după reconstituire vezi pct. 6.3.  
A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.  
Nu congelați soluția reconstituită.

#### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Loditer 500mg

Un flacon unic de 30 ml din sticlă de tip I transparentă, cu un dop din cauciuc brombutilic de culoare gri, de 20 mm, și cu sigiliu detașabil (buton de polipropilenă fixat pe un sigiliu de aluminiu), într-o cutie. Flaconul conține o pulbere albă, uscată.

Loditer 1000 mg

Un flacon unic de 30 ml din sticlă de tip I transparentă, cu un dop din cauciuc brombutilic de culoare gri, de 20 mm, și cu sigiliu detașabil (buton de polipropilenă fixat pe un sigiliu de aluminiu), într-o cutie. Flaconul conține o pulbere albă, uscată.

Medicamentul este disponibil în cutii a câte 1 sau 10 flacoane.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaje să fie comercializate.

#### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

##### Injecție

Meropenem destinat administrării prin injecție intravenoasă in-bolus trebuie reconstituit cu apă pentru preparate injectabile pentru a obține o concentrație finală de 50 mg/ml.

##### Perfuzie

Pentru administrarea prin perfuzie intravenoasă, conținutul flacoanelor de meropenem poate fi reconstituit direct, folosind soluții perfuzabile de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %) sau de glucoză 50 mg/ml (5%) pentru a obține o concentrație finală de 1 la 20 mg/ml.

Fiecare flacon este numai pentru o singură utilizare.

La prepararea și administrarea soluțiilor trebuie să se utilizeze tehnicile aseptice standard.

Soluția trebuie agitată înainte de utilizare.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

### **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Terapia SA  
Str. Fabricii nr. 124, Cluj Napoca  
România

### **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

5756/2013/01-02  
5757/2013/01-02

### **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Reînnoire Autorizație August 2013

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

August 2021