

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

МЕПЕНЕКС 1 g прах за инжекционен/ инфузионен разтвор
MEPENEX 1 g powder for solution for injection/infusion

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон съдържа меропенем трихидрат, еквивалентен на 1 g безводен меропенем.

Помощно вещество с известно действие

Всеки флакон от 1 g съдържа 208 mg безводен натриев карбонат, което се равнява на приблизително 4 mEq натрий (приблизително 90 mg).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за инжекционен / инфузионен разтвор.
Бял до бледожълт прах.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

MEPENEX е показан за лечение на следните инфекции при възрастни и деца на възраст над 3 месеца (вижте точки 4.4 и 5.1):

- Тежка пневмония, включително, вътреболнична пневмония (ВБП) и пневмония, свързана с изкуствена белодробна вентилация (ventilator associated pneumonia, VAP)
- Инфекции на белите дробове и бронхите при пациенти с муковисцидоза
- Усложнени инфекции на пикочните пътища
- Усложнени интраабдоминални инфекции
- Интра- и следродилни инфекции
- Усложнени инфекции на кожата и меките тъкани
- Остър бактериален менингит

МЕПЕНЕКС може да се използва при лечение на пациенти с неутропения с фебрилитет, за които се предполага, че състоянието се дължи на бактериална инфекция.

Лечение на пациенти с бактериемия, развила се във връзка или за която се предполага, че е свързана с някоя от изброените по-горе инфекции.

Трябва да се вземат предвид официалните препоръки за приложение на антибактериални средства.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към Рег. № <u>20220166</u>
Разрешение № <u>BG/MK7MP-59222</u>
Одобрение № <u>15-06-2022</u>



4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

В таблиците по-долу са представени общи препоръки за дозиране.

Дозата меропенем и продължителността на лечението трябва да бъдат съобразени с типа и тежестта на инфекцията, както и с клиничния отговор.

Доза до 2 g три пъти дневно при възрастни и юноши и доза до 40 mg / kg три пъти дневно при деца може да бъде особено подходяща при лечение на някои видове инфекции, например инфекции причинени от по-слабо чувствителни бактериални щамове (напр. *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*) или при много тежки инфекции.

При лечение на пациенти с бъбречна недостатъчност е необходима преоценка на дозата (вижте по-долу).

Възрастни и юноши

Инфекция	Доза, която се прилага през 8 часа
Тежка пневмония, включително нозокомиална пневмония и пневмония, свързана с асистирана вентилация	500 mg или 1 g
Бронхо-пулмонални инфекции при муковисцидоза	2 g
Усложнени инфекции на пикочните пътища	500 mg или 1 g
Усложнени интраабдоминални инфекции	500 mg или 1 g
Интра- и постпартални инфекции	500 mg или 1 g
Усложнени инфекции на кожата и меките тъкани	500 mg или 1 g
Остър бактериален менингит	2 g
Лечение на фебрилни пациенти с неутропения	1 g

МЕПЕНЕКС обикновено се прилага като интравенозна инфузия с продължителност около 15 до 30 минути (вижте точки 6.2, 6.3 и 6.6).

Алтернативно, дози до 1 g могат да бъде приложени като интравенозен болус инжекция за около 5 минути. Налични са ограничени данни за безопасност подкрепящи приложение като интравенозна болус инжекция на доза от 2 g при възрастни.

Бъбречно увреждане

Дозата при възрастни и юноши трябва да се коригира, когато креатининовият клирънс е по-малък от 51 ml / min, както е показано в таблицата по-долу.

Данните подкрепящи прилагането на тези корекции на дозова единица от 2 g са ограничени.

Креатининов клирънс (ml/min)	Доза (на база на „единици“ в дозова граница от 500 mg до 1 g или 2 g, вижте таблицата по-горе)	Честота
26-50	Доза от една единица	На всеки 12 часа
10-25	Доза от половин единица	На всеки 24 часа
< 10	Доза от половин единица	На всеки 24 часа

Меропенем се отстранява чрез хемодиализа и хемофилтрация. Необходимата доза трябва да се прилага след завършване на цикъла на хемодиализа.

Няма установени препоръки за дози при пациенти с перитонеална диализа.

Чернодробно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с чернодробно увреждане (вижте точка 4.4).

Доза при пациенти в старческа възраст

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти в старческа възраст с нормална бъбречна функция или със стойности на креатининов клирънс над 50 ml / min.

Педиатрична популация

Деца под 3-месечна възраст

Безопасността и ефикасността на меропенем при деца под 3-месечна възраст не са установени и не е установен оптималният режим на дозиране. Въпреки това, ограничените фармакокинетични данни предполагат, че 20 mg / kg през 8 часа може да бъде подходяща дозировка (вижте точка 5.2).

Деца от 3-месечна до 11-годишна възраст и до 50 kg телесно тегло

Препоръчителните дозови режими са показани в таблицата по-долу:

Инфекция	Доза, която се прилага през 8 часа
Тежка пневмония, включително нозокомиална пневмония и пневмония, свързана с асистирана вентилация	10 или 20 mg/kg
Бронхо-пулмонални инфекции при муковисцидоза	40 mg/kg
Усложнени инфекции на пикочните пътища	10 или 20 mg/kg
Усложнени интраабдоминални инфекции	10 или 20 mg/kg
Усложнени инфекции на кожата и меките тъкани	10 или 20 mg/kg
Остър бактериален менингит	40 mg/kg
Лечение на фебрилни пациенти с неутропения	20 mg/kg

Деца над 50 kg телесно тегло

Да се прилага дозата за възрастни.

Няма опит при деца с бъбречно увреждане.

Начин на приложение

Меропенем обикновено се прилага чрез интравенозна инфузия с продължителност приблизително 15 до 30 минути (вижте точки 6.2, 6.3 и 6.6). Алтернативно, доза меропенем до 20 mg / kg може да се приложи като интравенозен болус за около 5 минути. Налични са ограничени данни за безопасността, подкрепящи приложение като интравенозна болусна инжекция на доза от 40 mg / kg при деца.

За указания относно разтваряне на лекарствения продукт преди приложение, вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Свръхчувствителност към който и да е друг антибактериален агент на карбапенемите.

Тежка свръхчувствителност (напр. анафилактична реакция, тежка кожна реакция) към който и да е друг антибактериален агент от групата на бета-лактамите (напр. пеницилини и цефалоспорици).



4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

При избора на меропенем за лечение на всеки отделен пациент трябва да вземе предвид целесъобразността на използването на антибактериален агент от групата на карбапенемите, въз основа на фактори като тежест на инфекцията, резистентност към други подходящи антибактериални агенти и риска от селектиране на резистентни на карбапенемни бактерии.

Резистентност на *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter spp.*

Резистентността към пенемни на *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter spp.* варира в рамките на Европейския съюз. На медицинските специалисти се препоръчва да вземат предвид местната преобладаваща резистентност при тези бактерии към пенемни.

Реакции на свръхчувствителност

Както при всички бета-лактамни антибиотици, са съобщавани сериозни реакции на свръхчувствителност, понякога с летален изход (вижте точки 4.3 и 4.8).

Пациенти с анамнеза за реакции на свръхчувствителност към карбапенемни, пеницилини или други бета-лактамни антибиотици, могат да проявят също свръхчувствителност и към меропенем. Преди започване на лечение с меропенем, трябва да се направи внимателно проучване относно предишни реакции на свръхчувствителност към бета-лактамни антибиотици.

При настъпване на тежка алергична реакция, употребата на лекарственият продукт трябва да се спре и да се предприемат необходимите мерки.

Съобщавани са още тежки кожни нежелани реакции, като синдром на Stevens-Johnson, токсична епидермална некролиза, лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми, мултиформна еритема и остра генерализирана екзантематозна пустулоза при пациенти, на които е прилаган меропенем (вижте точка 4.8). При проява на признаци и симптоми, предполагащи тези реакции, меропенем трябва незабавно да се спре и да се обмисли алтернативно лечение.

Антибиотичен колит

При употребата на почти всички антибактериални агенти, включително меропенем, има съобщения за развитие на антибиотичен колит и псевдомембранозен колит, които могат да варират по тежест от леки до животозастрашаващи. Поради това е важно тази диагноза да се има предвид при пациенти, които имат диария по време на или след приложението на меропенем (вижте точка 4.8). Трябва да се обмисли преустановяване на терапията с меропенем и прилагането на специфично лечение на *Clostridium difficile*. Не трябва да се прилагат лекарствени продукти, които потискат перисталтиката.

Гърчове

При лечение с карбапенемни, включително меропенем, има нечести съобщения за гърчове (вижте точка 4.8).

Проследяване на чернодробната функция

Чернодробната функция трябва да се следи стриктно по време на лечението с меропенем поради риск от хепатотоксичност (нарушена чернодробна функция с холестаза и цитолиза) (вижте точка 4.8).

Приложение при пациенти с чернодробно заболяване: при лечение с меропенем на пациенти с предшестващо чернодробно увреждане, трябва да се следи чернодробна функция и при необходимо коригиране на дозата (вижте точка 4.2).



Директен антиглобулинов тест (тест на Кумбс) за сероконверсия

По време на лечението с меропенем може да се получат положителни резултати при директен или индиректен тест на Кумбс.

Едновременно приложение с валпроева киселина / натриев валпроат / валпромид

Не се препоръчва съвместното приложение на меропенем и валпроева киселина / натриев валпроат / валпромид (вижте точка 4.5).

МЕПЕНЕКС съдържа натрий

Този лекарствен продукт съдържа 90 mg натрий на флакон от 1 g, което се равнява на 4,5% от препоръчаната от СЗО максимална дневна доза от 2 g натрий за възрастен.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за взаимодействията със специфични лекарствени продукти, освен с пробенецид.

Пробенецид се конкурира с меропенем за активната тубулна секреция и по този начин инхибира бъбречната екскреция на меропенем, което води до удължаване на елиминационния полуживот и повишаване на плазмените концентрации на меропенем. Изисква се повишено внимание, ако пробенецид се приема съвместно с меропенем.

Не е проучван потенциалният ефект на меропенем върху свързването с протеините или върху метаболизма на други лекарствени продукти. Въпреки това, свързването с протеините е толкова ниско, че въз основа на този механизъм не се очакват взаимодействия с други вещества.

Съобщава се за понижаване на нивата на валпроева киселина в кръвта с 60-100% за около два дни, когато се прилага едновременно с карбапенем. Поради бързото настъпване и голямото понижение на серумната концентрация, едновременното приложение на валпроева киселина / натриев валпроат / валпромид с карбапенем не се смята за подаващо се на контрол и следователно трябва да се избягва (вж. точка 4.4).

Перорални антикоагуланти

Едновременното приложение на антибиотици с варфарин може да потенциира антикоагулантния му ефект. Има много съобщения за увеличаване на антикоагулантния ефект на перорално прилаганите антикоагуланти, включително и на варфарин, при пациенти, които са на съпътстващо лечение с антибактериални агенти. Рискът може да варира в зависимост от основната инфекция, възрастта и общото състояние на пациента, така че е трудно да се оцени влиянието на антибиотика върху увеличаването на INR (международно стандартизирано съотношение). Препоръчва се INR да се проследява често по време на и скоро след съвместното приложение на антибиотици с перорален антикоагулант.

Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействията са провеждани само при възрастни.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват или няма достатъчно данни за употребата на меропенем при бременни жени. Проучванията при животни не показват пряко или непряко вредно въздействие по отношение на репродуктивната токсичност (вж. точка 5.3). Като предпазна мярка се предпочита да се избягва употребата на меропенем по време на бременност.



Кърмене

Съобщава се, че малки количества меропенем се екскретират в кърмата. Меропенем не трябва да се използва при кърмещи жени, освен ако потенциалната полза за майката оправдава потенциалния риск за бебето.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания за ефекта върху способността за шофиране и работа с машини. При шофиране или работа с машини обаче трябва да се има предвид, че са съобщавани главоболие, парестезия и гърчове при употреба на меропенем.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

При преглед на 4872 пациенти с 5026 терапевтични експозиции на лечение с меропенем най-често съобщаваните нежелани реакции, свързани с меропенем, са диария (2,3%), обрив (1,4%), гадене / повръщане (1,4%) и възпаление на мястото на инжектиране (1,1%). Най-често съобщаваните лабораторни нежелани събития, свързани с меропенем, са тромбоцитоза (1,6%) и повишени чернодробни ензими (1,5 – 4,3%).

В таблицата по-долу всички нежелани реакции са изброени в зависимост от системно-органния клас и по честота: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $<1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $<1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $<1/1\,000$); много редки ($<1/10\,000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). Във всяка от групите по честота, нежеланите лекарствени реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Системо-органен клас	Честота	Събитие
Инфекции и инфестации	Нечести	Орална и вагинална кандидоза
Нарушения на кръвта и лимфната система	Чести	Тромбоцитемия
	Нечести	Агранулоцитоза, хемолитична анемия, тромбоцитопения, неутропения, левкопения, еозинофилия
Нарушения на имунната система	Нечести	Анафилаксия (вж. точки 4.3 и 4.4), ангиоедем
Психични разстройства	Редки	делириум
Нарушения на нервната система	Чести	Главоболие
	Нечести	Парестезия
	Редки	Гърчове (вж. точки 4.4)
Стомашно-чревни нарушения	Чести	Диария, коремна болка, повръщане, гадене
	Нечести	Антибиотичен колит (вж. точка 4.4)
Хепатобилиарни нарушения	Чести	Повишаване на трансаминазите, повишаване на алкалната фосфатаза в кръвта, повишаване лактат дехидрогеназата в кръвта
	Нечести	Повишение на билирубина в кръвта
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	Обрив, сърбеж
	Нечести	Токсична епидермална некролиза, синдром на Стивенса-Джонсън

		Johnson, еритема мултиформе (вж. точка 4.4), уртикария
	С неизвестна честота	Лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми, остра генерализирана екзантематозна пустулоза (вж. точка 4.4)
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Нечести	Повишен креатинин в кръвта, повишена урея в кръвта
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Чести	възпаление, болка
	Нечести	Тромбофлебит, болка на мястото на инжектиране

Педиатрична популация

Меропенем е разрешен за употреба за деца на възраст над 3 месеца. Въз основа на ограничените налични данни, няма информация за повишен риск на някой от нежеланите лекарствени реакции при деца. Всички получени доклади за нежелани събития са наблюдавани при възрастни.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. "Дамян Груев" №8

1303 София

тел.: +359 2 8903417

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Възможно е относително предозиране при пациенти с бъбречно увреждане, ако дозата не се коригира, както е описано в точка 4.2. Ограниченият постмаркетингов опит показва, че ако се появят нежелани реакции след предозиране, те са в съответствие с профила на нежеланите реакции, описани в точка 4.8, обикновено са леки и отзвучават след прекратяване на приложението или намаляване на дозата. Трябва да се има предвид необходимостта от симптоматично лечение.

При пациенти с нормална бъбречна функция се наблюдава бързо елиминиране с урината.

Меропенем и неговите метаболити се отстраняват при хемодиализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антибактериални средства за системна употреба, карбапенеми
АТС код: J01DH02

Механизъм на действие

Меропенем осъществява бактерицидна си активност, като инхибира синтеза на бактериална клетъчна стена при Грам-положителни и Грам-отрицателни бактерии чрез свързване към пеницилин-свързващите протеини (ПСП).



Връзка фармакокинетика / фармакодинамика (PK / PD)

Подобно на други бета-лактамни антибактериални агенти, при меропенем е установено, че ефикасността му най-добре корелира с времето, през което концентрациите му надвишават минималната инхибираща концентрация MIC ($T > MIC$). В предклинични модели меропенем демонстрира активност, тогава когато плазмената концентрация надвишава MIC на инфекциозния агент за приблизително 40% от дозовия интервал. Тази целева стойност не е определена клинично.

Механизъм на развитие на резистентност

Бактериалната резистентност към меропенем може да се дължи на: (1) намалена пропускливост на външната мембрана на Грам-отрицателни бактерии (поради намаленото образуване на порини), (2) намален афинитет на таргетните ПСП, (3) повишена експресия на компонентите на енфлукс-помпата и (4) производство на бета-лактамази, които могат да хидролизират карбапенемите.

В Европейския съюз има съобщения за епидемични зони на инфекции, дължащи се на резистентни на карбапенем бактерии.

Няма кръстосана резистентност между меропенем и препарати от групата на хинолоните, аминогликозидите, макролиди и тетрациклини. Въпреки това, някои бактерии могат да проявят резистентност към повече от един клас антибактериални агенти, ако механизмът, по който се осъществява тя, включва непропускливост за някои съединения и / или наличие на ефлуксна помпа (и).

Критични граници

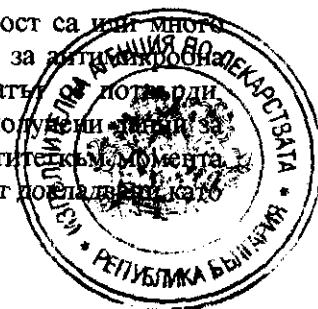
По-долу са представени клиничните критични граници за изследване на MIC на Европейския комитет за тестване на антимикробната чувствителност (EUCAST):

EUCAST клинични гранични стойности на MIC за меропенем (2013-02-11, v3.1)

Микроорганизъм	Чувствителен (S) (mg/l)	Резистентен (R) (mg/l)
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 2	> 8
<i>Pseudomonas</i> spp.	≤ 2	> 8
<i>Acinetobacter</i> spp.	≤ 2	> 8
<i>Streptococcus</i> groups A, B, C and G	забележка 6	забележка 6
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹	≤ 2	> 2
<i>Viridans</i> group streptococci ²	≤ 2	> 2
<i>Enterococcus</i> spp.	--	--
<i>Staphylococcus</i> spp.	забележка 3	забележка 3
<i>Haemophilus influenzae</i> ^{1,2} & <i>Moraxella catarrhalis</i> ²	≤ 2	> 2
<i>Neisseria meningitidis</i> ^{2,4}	≤ 0.25	> 0.25
Грам-положителни анаероби, с изключение на <i>Clostridium difficile</i>	≤ 2	> 8
Грам-отрицателни анаероби	≤ 2	> 8
<i>Listeria monocytogenes</i>	≤ 0.25	> 0.25
Видово неспецифични критични граници ⁵	≤ 2	> 8

¹ Критичните граници на меропенем за *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae* при менингит са 0,25 mg / l (чувствителни) и 1 mg / l (резистентни).

² Изолатите със стойности на MIC над критичната граница за чувствителност са или много редки или все още няма съобщения за такива. Изолирането и изследването за антимикробна чувствителност на всеки такъв изолат трябва да се повтори и ако резултатът потвърди изолатът трябва да се изпрати в референтна лаборатория. Докато не бъдат получени клиничния отговор за потвърдени изолати със стойности на MIC над приетите критични стойности на критични граници за резистентност, тези изолати трябва да бъдат доведени като резистентни.



³ За чувствителността на стафилококи към карбапенеми се съди по чувствителността на цефокситин.

⁴ Критичните граници се отнасят само за случаите на менингит.

⁵ Видово-неспецифичните критични граници са определен на база на PK / PD данни и са независими от данните за MIC на конкретни видове. Те са предназначени за употреба само при микроорганизми, които няма специфични критични граници. Видово-неспецифичните критични граници се определят на база на следните дозировки: критичните граници за меропенем по EUCAST се отнасят за меропенем в доза 1000 mg x 3 дневно, прилаган интравенозно в продължение на 30 минути като най-ниска доза.

Доза от 2 g x 3 дневно се има предвид при тежки инфекции и при определяне на I / R критична граница.

⁶ За чувствителността на стрептококи А, В, С и G към бета-лактами се съди по чувствителността към пеницилин.

- = Тестът за чувствителност не се препоръчва, тъй като видът не е подходящ за терапия с лекарството. Изолатите могат да бъдат съобщавани като резистентни R без предварително изследване.

За определени видове, честотата на придобитата резистентност може да варира географски и във времето- желателно е получаването на информация за локалната резистентност, особено при лечение на тежки инфекции. При необходимост трябва да се потърси експертно становище, в случаите, когато локалната резистентност е такава, че най-малко при някой инфекции, ползата от продукта е съмнителна.

Таблицата с патогени по-долу е изградена въз основа на клиничния опит и терапевтичните препоръки.

Видове, които обикновено са чувствителни

Грам-положителни аероби

*Enterococcus faecalis*⁵

Staphylococcus aureus (метицилин-чувствителни щамове)⁶

Staphylococcus species (метицилин-чувствителни щамове) включително *Staphylococcus epidermidis*

Streptococcus agalactiae (Група В)

Streptococcus milleri group (*S. anginosus*, *S. constellatus* and *S. intermedius*)

Streptococcus pneumoniae

Streptococcus pyogenes (Група А)

Грам-отрицателни аероби

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

Грам-положителни анаероби

Clostridium perfringens

Peptoniphilus asaccharolyticus

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



Грам-отрицателни анаероби

Bacteroides caccae

Bacteroides fragilis group

Prevotella bivia

Prevotella disiens

Видове, при които придобитата резистентност може да представлява проблем

Грам-положителни аероби

Enterococcus faecium^{§†}

Грам-отрицателни аероби

Acinetobacter species

Burkholderia cepacia

Pseudomonas aeruginosa

Микроорганизми, за които е характерна резистентност

Грам-отрицателни аероби

Stenotrophomonas maltophilia

Legionella species

Други микроорганизми

Chlamydophila pneumoniae

Chlamydophila psittaci

Coxiella burnetii

Mycoplasma pneumoniae

§ Видове, които показват естествена неопределена чувствителност

£ Всички метицилин-резистентни стафилококи са резистентни на меропенем

† Резистентност $\geq 50\%$ в една или повече трани от ЕС.

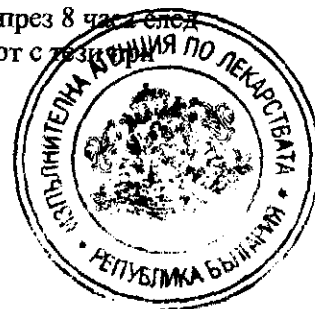
Сап и мелиоидоза: Употребата на меропенем при хора се основава на изследване на чувствителността на *B. mallei* и *B. pseudomallei* *in vitro*, както и на ограничени данни при хора. Лекуващите лекари трябва да се позовават на национални и / или международни консенсусни документи по отношение на лечението на сап и мелиоидоза.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

При здрави доброволци средният плазмен полуживот е приблизително 1 час; средният обем на разпределение е приблизително 0,25 l / kg (11-27 l), а средният клирънс е 287 ml / min при 250 mg, с понижаване до 205 ml / min при 2 g. Дозите от 500, 1000 и 2000 mg, приложени като 30 минутна инфузия, дават средни стойности на C_{max} съответно приблизително 23, 49 и 115 $\mu\text{g} / \text{ml}$, като съответстващите стойности на AUC са 39,3, 62,3 и 153 $\mu\text{g} \cdot \text{h} / \text{ml}$. След инфузия в продължение на 5 минути, стойностите на C_{max} са съответно 52 и 112 $\mu\text{g} / \text{ml}$ при прилагане на дози от 500 и 1000 mg. При многократно дозирание през 8 часа при хора с нормална бъбречна функция, не настъпва кумулиране на меропенем.

Изпитване при 12 пациенти, на които е приложен меропенем в доза 1000 mg през 8 часа след операция за интраабдоминални инфекции, показва сравними C_{max} и полуживот с тези при здрави хора, но по-голям обем на разпределение 27 l.



Разпределение

Средното свързване на меропенем с плазмените протеини е приблизително 2% и не зависи от концентрацията му. След бързо приложение (5 минути или по-малко) фармакокинетиката му е биекспоненциална, но това е много по-слабо изразено след 30-минутна инфузия.

Установено е добро проникване на меропенем в различни телесни течности и тъкани: включително бял дроб, бронхиален секрет, жлъчка, цереброспинална течност, женски полови органи, кожа, фасции, мускули и перитонеален ексудат.

Биотрансформация

Меропенем се метаболизира чрез хидролиза на бета-лактамния пръстен, при което се генерира микробиологично неактивен метаболит. В сравнение с имипенем *in vitro* меропенем показва намалена чувствителност спрямо хидролиза от човешка дехидропептидаза-I (DHP-I) и не се налага съвместното му приложение с инхибитор на DHP-I.

Елиминиране

Меропенем се екскретира главно непроменен чрез бъбреците; приблизително 70% (50-75%) от приложената доза се екскретира непроменена в рамките на 12 часа. Още 28% се откриват като микробиологично неактивен метаболит. Екскрецията с фекалиите представлява приблизително 2% от дозата. Измереният бъбречен клирънс и ефектът на пробенецид показват, че меропенем се подлага както на филтрация, така и на тубулна секреция.

Бъбречна недостатъчност

Бъбречното увреждане води до повишаване на AUC на плазмената концентрация и по-продължителен полуживот на меропенем. Установено е повишаване на AUC от 2,4 пъти при пациенти с умерено бъбречно увреждане (CrCL 33-74 ml / min), 5 пъти при пациенти с тежко увреждане (CrCL 4-23 ml / min) и 10 пъти при пациенти на хемодиализа (CrCL <2 ml / min) в сравнение със здрави хора (CrCL > 80 ml / min). При пациенти с бъбречна недостатъчност AUC на микробиологично неактивния метаболит с отворен пръстен също се повишава значително. При пациенти с умерено и тежко бъбречно увреждане се препоръчва корекция на дозата (вижте точка 4.2).

Меропенем се отстранява чрез хемодиализа, като клирънсът по време на хемодиализа е приблизително 4 пъти по-висок от този при пациенти с анурия.

Чернодробна недостатъчност

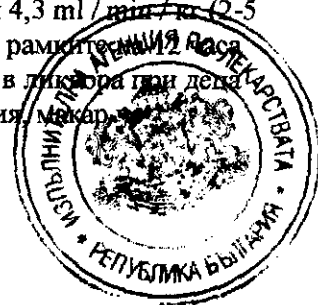
Изпитване при пациенти с алкохолна цироза не показва въздействие на чернодробното заболяване върху фармакокинетиката на меропенем при многократно дозиране.

Възрастни пациенти

Проведени при пациенти фармакокинетични изпитвания, не показват значителни фармакокинетични различия спрямо здрави доброволци с еквивалентна бъбречна функция. Популационния модел, изграден въз основа на данни от 79 пациенти с интраабдоминална инфекция или пневмония, показва зависимост на централния обем от теглото и на клирънса от креатининовия клирънс и възрастта.

Педиатрична популация

Фармакокинетиката при кърмачета и деца с инфекциозни заболявания при дози от 10, 20 и 40 mg / kg показва стойности на C_{max} , близки до тези при възрастни при дози от 500, 1000 и 2000 mg, съответно. При всички деца, освен при най-малките (<6 месеца $t_{1/2}$ 1,6 часа), сравнението показва фармакокинетично съответствие между дозите и полуживота сходни на тези, наблюдавани при възрастни. Средните стойности на клирънс на меропенем са 5,8 ml / min / kg (6-12 години), 6,2 ml / min / kg (2-5 години), 5,3 ml / min / kg (6-23 месеца) и 4,3 ml / min / kg (2-5 месеца). Приблизително 60% от приложената доза се излъчва с урината в рамките на 12 часа като меропенем и още 12% като метаболит. Концентрациите на меропенем в ликвора при деца с менингит са приблизително 20% от равновесната и плазмени концентрация, макар и с значителна интериндивидуалната вариабилност е значителна.



Фармакокинетиката на меропенем при новородени, при която се налага антиинфекционно лечение, показва по-висок клирънс при новородени с по-голяма хронологична или гестационна възраст при общ среден полуживот 2,9 часа. Симулации „Монте Карло“, базирани на популяционен фармакокинетичен модел, показват, че приложението на меропенем в дозировка 20 mg / kg през 8 часа води до достигане на MIC за *P. Aeruginosa* през 60% от времето при 95% от недоношените и 91% от доношените новородени.

Пациенти в старческа възраст

Фармакокинетичните проучвания при здрави пациенти в старческа възраст (65-80 години) показват намаляване на плазмения клирънс, което корелира със свързаното с възрастта намаляване на креатининовия клирънс, както и с по-слабото намаляване на не-реналния клирънс. Не се налага корекция на дозата при пациенти в старческа възраст, освен в случаите на умерено до тежко бъбречно увреждане (вижте точка 4.2).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Проучванията с животни показват, че меропенем се понася добре от бъбреците. При мишки и кучета са наблюдавани хистологични данни за бъбречно тубулно увреждане само при дози от 2000 mg / kg и по-високи, след еднократно приложение и повече и при маймуни при дози от 500 mg / kg при 7-дневно проучване.

Меропенем обикновено се понася добре от централната нервна система. Промени са наблюдавани при проучвания за остра токсичност при гризачи при дози надвишаващи 1000 mg / kg.

IV LD₅₀ на меропенем при гризачи е над 2000 mg / kg.

При проучвания с многократно дозиране с продължителност до 6 месеца са наблюдавани единствено незначителни ефекти, сред които понижаване на параметрите на еритроцитите при кучета.

От проведения конвенционален набор от тестове няма данни за мутагенен потенциал, както и за репродуктивна токсичност, включително и за тератогенен потенциал при проучвания при на дози до 750 mg / kg при плъхове и до 360 mg / kg при маймуни.

Няма данни за повишена чувствителност към меропенем при подрастващи животни в сравнение с възрастни животни. Формата за интравенозно приложение се понася добре при проучвания върху животни.

Единственият метаболит на меропенем показва подобен профил на токсичност при проучвания върху животни.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Безводен натриев карбонат.

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

4 години.



След разтваряне: Приготвеният разтвор за интравенозна инжекция или инфузия трябва да бъде използван незабавно. Времето между началото на разтварянето и края на интравенозната инжекция или инфузия не трябва да надвишава един час.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение.
Не замразявайте разтворения разтвор.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Картонена опаковка, съдържаща тип I прозрачни стъклени флакони от 20 ml с тъмносива запушалка от бромобутилов каучук, запечатани с червена алуминиева капачка, подходящи за парентерално приложение.

Лекарственият продукт се предлага в опаковки от 1 или 10 флакона.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Инжекция

За интравенозна болус инжекция меропенем трябва да бъде разтворен със стерилна вода за инжекции.

Инфузия

За интравенозна инфузия флаконите с меропенем трябва да бъдат разтворени директно в 0,9% натриев хлорид или 5% декстроза инфузионен разтвор.

Всеки флакон е за еднократна употреба.

При приготвянето и прилагането на разтвора трябва да се спазват стандартна асептична техника.

Разтворът трябва да се разклати преди употреба.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

„ФАРМА ТРЕЙД БГ“ ЕООД
ул. „Твърдишки проход“ № 7,
гр. София, България
тел. 359 2 858 10 10
office@pharmatradebg.com

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Reg. №

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване:



10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Април 2022

