

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Меропенем Чилу 1g прах за инжекционен/инфузионен разтвор.
Meropenem Qilu 1g powder for solution for injection/infusion.

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон съдържа 1 g меропенем (като меропенем трихидрат).

Помощни вещества с известно действие:

Всеки флакон съдържа 90 mg (4 mmol) натрий.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за инжекционен/инфузионен разтвор.

Бял до светло жълт кристален прах.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Меропенем Чилу е показан за лечение на следните инфекции при възрастни и деца на възраст над 3 месеца (вж. Точки 4.4 и 5.1):

- Тежка пневмония, включително нозокомиална пневмония и пневмония, свързана с асистирана вентилация;
- Бронхопулмонални инфекции при кистична фиброза;
- Усложнени инфекции на пикочните пътища;
- Усложнени интраабдоминални инфекции;
- Интра- и постпартални инфекции;
- Усложнени инфекции на кожата и меките тъкани;
- Остър бактериален менингит;

Меропенем Чилу може да се използва за лечение на неутропенични пациенти с треска, за която се подозира, че се дължи на бактериална инфекция.

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

Трябва да се имат предвид официалните ръководства за правилна употреба на антибактериални средства.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

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

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20230107
Разрешение №	68020 05-03-2025
BG/MA/MP -	
Одобрение №	



Прилаганата доза меропенем и продължителността на лечението трябва да бъдат съобразени с типа инфекция, която трябва да бъде лекувана, включително нейната тежест и клинично повлияване.

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 за лечението на някои видове инфекции, като инфекции, причинени от по-слабо чувствителни бактериални видове (например *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp.), или много тежки инфекции.

Допълнителни съображения за дозиране са необходими при лечение на пациенти с бъбречна недостатъчност (виж 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
Бронхопулмонални инфекции при кистична фиброза.	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

Меропенем обикновено се прилага чрез интравенозна инфузия в продължение на приблизително 15 до 30 минути (вж. точки 6.2, 6.3 и 6.6).

Алтернативно, дози до 1 g могат да се прилагат като интравенозна болус инжекция за приблизително 5 минути. Има ограничени налични данни за безопасност в подкрепа на приложението на доза от 2000 mg при възрастни като интравенозна болус инжекция.

Бъбречна недостатъчност

Дозата за възрастни и юноши трябва да се коригира, когато креатининовият клирънс е под 51 ml/min, както е показано по-долу. Има ограничени данни в подкрепа на приложението на тези корекции на дозата за единична доза от 2 g.

Креатинов клирънс (ml/min)	Доза (на база „единица“ в дозова граница от 500 mg или 1 g или 2 g, вж. таблицата по-горе)	Честота
26-50	една единица доза	през 12 часа
10-25	половината от единица доза	през 12 часа
<10	половината от единица доза	през 24 часа

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

Няма установени препоръки за дозиране при пациенти на перитонеална диализа.

Чернодробно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с чернодробно увреждане (вж. точка 6.6).



Доза при пациенти в старческа възраст

Не се налага коригиране на дозата при пациенти в старческа възраст с нормална бъбречна функция или 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, както и оптималната схема на дозиране, не са установени. Ограничени фармакокинетични данни обаче предполагат, че 20 mg/kg през 8 часа може да бъде подходяща схема на лечение (вж. точка 5.2).

Деца от 3 месеца до 11 години и с телесно тегло до 50 kg

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
Бронхопулмонални инфекции при кистична фиброза.	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 с телесно тегло над 50 kg

Трябва да се приложи дозата за възрастни.

Няма опит при деца с бъбречно увреждане.

Начин на приложение

За интравенозно приложение.

След разтваряне/разреждане Меропенем Чилу обикновено се прилага чрез интравенозна инфузия за приблизително 15 до 30 минути (вижте точки 6.2, 6.3 и 6.6). Алтернативно, дози меропенем до 20 mg/kg могат да се прилагат като интравенозен болус за приблизително 5 минути. Има ограничени налични данни за безопасност в подкрепа на приложението на доза от 40 mg/kg при деца като интравенозна болус инжекция.

За указания относно разтваряне/разреждане 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 някое друго карбапенемно антибактериално средство.

Тежка свръхчувствителност (напр. анафилактична реакция, тежка кожна реакция) към някой друг вид беталактамно антибактериално средство (напр. пеницилини или цефалоспорици).



4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

При избора на меропенем за лечение на отделния пациент трябва да вземе предвид уместността на използването на карбапенемово антибактериално средство, преценена въз основа на фактори като тежестта на инфекцията, разпространението на резистентност към други подходящи антибактериални средства и риска от селектиране на резистентни на карбапенеми бактерии.

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

Резистентността към пенеми на *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter* spp. варира в рамките на Европейския съюз. Препоръчва се на предписващите да вземат предвид местната преобладаваща резистентност при тези бактерии към пенеми.

Реакции на свръхчувствителност

Както при всички бета-лактамни антибиотици, има съобщения за сериозни реакции на свръхчувствителност, понякога с летален изход (вж. точки 4.3 и 4.8).

Пациенти, които имат анамнеза за свръхчувствителност към карбапенеми, пеницилини или други бета-лактамни антибиотици, също могат да бъдат свръхчувствителни към меропенем. Преди започване на лечение с меропенем, трябва да се направи внимателно проучване за предишни реакции на свръхчувствителност към бета-лактамни антибиотици.

При поява на тежка алергична реакция приемът на лекарствения продукт трябва да се преустанови и да се предприемат подходящи мерки.

Тежки кожни нежелани реакции (SCAR), като синдром на Stevens-Johnson (SJS), токсична епидермална некролиза (TEN), лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS), еритема мултиформе (EM) и остра генерализирана екзантематозна пустулоза (AGEP) са съобщени при пациенти, приемащи меропенем (вж. точка 4.8). Ако се появят признаци и симптоми, предполагащи тези реакции, лечението с меропенем трябва да се преустанови незабавно и да се обмисли алтернативно лечение.

Антибиотично-свързан колит

Антибиотично-свързан колит и псевдомембранозен колит са докладвани при почти всички антибактериални средства, включително меропенем, и могат да варират по тежест от леки до животозастрашаващи. Поради това е важно да се има предвид тази диагноза при пациенти, развили диария по време на или след приложението на меропенем (вж. точка 4.8).

Трябва да се обмисли преустановяване на лечението с меропенем и прилагане на специфично лечение за *Clostridium difficile*. Не трябва да се прилагат лекарствени продукти, потискащи перисталтиката.

Гърчове

Нечесто се съобщава за гърчове по време на лечение с карбапенеми, включително меропенем (вж. точка 4.8).

Проследяване на чернодробната функция

Чернодробната функция трябва да се проследява внимателно по време на лечението с меропенем поради риск от чернодробна токсичност (чернодробна дисфункция с холестаза и цитолиза) (вж. точка 4.8).

Употреба при пациенти с чернодробно заболяване: при пациенти с предшестващи чернодробни нарушения трябва да се проследява чернодробната функция по време на лечението с меропенем. Не е необходимо коригиране на дозата (вж. точка 4.2).

Директен антиглобулинов тест (тест на Кумбс) за сероконверсия

По време на лечението с меропенем може да се развие положителен директен или индиректен тест на Кумбс.



Едновременна употреба с валпроева киселина/натриев валпроат/валпромид

Едновременната употреба на меропенем и валпроева киселина/натриев валпроат/валпромид не се препоръчва (вж. точка 4.5).

Меропенем Чилу съдържа натрий

Този лекарствен продукт съдържа 90 mg натрий на флакон, което се равнява на 4,5 % от препоръчителния от СЗО максимален дневен прием от 2 g натрий за възрастен.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани специфични проучвания за взаимодействия с лекарствени продукти, различни от пробенецид.

Пробенецид се конкурира с меропенем за активната тубулна секреция и по този начин инхибира бъбречната екскреция на меропенем, което води до повишаване на елиминационния полуживот и плазмената концентрация на меропенем. Необходимо е повишено внимание, ако пробенецид се прилага едновременно с меропенем.

Потенциалният ефект на меропенем върху свързването с протеините или върху метаболизма на други лекарствени продукти не е изследван. Свързването с протеини обаче е толкова слабо, че не може да се очакват взаимодействия с други съединения въз основа на този механизъм.

Съобщава се за намаляване на кръвните нива на валпроева киселина, когато тя се прилага едновременно с карбапенемни средства, което води до 60-100% намаляване на нивата на валпроева киселина за около два дни. Поради бързото начало и степента на намаляване при едновременното приложение на валпроева киселина/натриев валпроат/валпромид с карбапенемни средства не се счита за управляемо и следователно трябва да се избягва (вж. точка 4.4).

Орални антикоагуланти

Едновременното приложение на антибиотици с варфарин може да засили неговите антикоагулантни ефекти. Има много съобщения за повишаване на антикоагулантните ефекти на перорално приложените антикоагуланти, включително варфарин, при пациенти, които едновременно приемат антибактериални средства. Рискът може да варира в зависимост от основната инфекция, възрастта и общото състояние на пациента, така че приносът на антибиотика за повишаване на INR (международно нормализирано съотношение) е трудно да се оцени. Препоръчва се INR да се проследява често по време на и малко след едновременното приложение на антибиотици с перорално антикоагулантно средство.

Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействия са провеждани само при възрастни.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Няма или има ограничени данни за употребата на меропенем при бременни жени.

Проучванията при животни не показват директни или индиректни вредни ефекти по отношение на репродуктивната токсичност (вижте точка 5.3).

Като предпазна мярка, препоръчително е да се избягва употребата на меропенем по време на бременност.

Кърмене

Съобщава се, че малки количества меропенем се екскретират в кърмата при хора. Меропенем не трябва да се използва от 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 ефектите 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 конвулсии при употреба на меропенем.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

В един обзор на 4 872 пациенти с 5 026 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%).

Таблично представяне на риска от нежелани реакции

В таблицата по-долу всички нежелани реакции са изброени по системо-органен клас и 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).

При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 1

Системо-органен клас	Честота	Неблагоприятна реакция
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 (виж точки 4.3 и 4.4), ангиоедем
Психични нарушения	Редки	делириум
Нарушения на нервната система	Чести	главоболие
	Нечести	парестезия
	Редки	гърчове (вж. точка 4.4)
Стомашно-чревни нарушения	Чести	диария, коремна болка, повръщане, гадене
	Нечести	антибиотично-свързан колит (вж. точка 4.4)
Хепатобилиарни нарушения	Чести	повишени трансаминази, повишена алкална фосфатаза в кръвта, повишена лактат дехидрогеназа в кръвта
	Нечести	повишен билирубин в кръвта
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	обрив, сърбеж
	Нечести	токсична епидермална некротизираща реакция, синдром на Stevens-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 одобрен за употреба при деца на възраст над 3 месеца. Въз основа на ограничените налични данни няма доказателства за повишен риск от нежелана лекарствена реакция при деца. Всички получени съобщения съответстват на събитията, наблюдавани при възрастното население.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи проследяването на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез националната система за съобщаване на Изпълнителната агенция по лекарствата.

Контакти:

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 е коригирана, както е описано в точка 4.2. Ограниченият постмаркетингов опит показва, че ако се появят нежелани реакции след предозиране, те съответстват на профила на нежелани реакции, описан в точка 4.8, обикновено са леки по тежест и отзвучават след прекратяване на приложението или при редукция на дозата. Трябва да се има предвид симптоматично лечение.

При индивиди с нормална бъбречна функция ще настъпи бързо бъбречно елиминиране.

Хемодиализа ще отстрани меропенем и неговия метаболит.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

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

Механизъм на действие

Меропенем проявява своята бактерицидна активност чрез инхибиране синтеза на бактериалната



клетъчна стена при Грам-положителни и Грам-отрицателни бактерии посредством свързване с пеницилин-свързващи протеини (ПСП).

Връзка фармакокинетика/фармакодинамика (PK/PD)

Подобно на други бета-лактамни антибактериални средства, времето, през което концентрациите на меропенем надхвърлят МИК ($T > \text{МИК}$), е доказано, че най-добре корелира с ефикасността. В предклинични модели меропенем демонстрира активност, когато плазмените концентрации превишават МИК на инфектиращите микроорганизми с приблизително 40% от интервала на дозиране. Тази цел не е установена клинично.

Механизъм на резистентност

Бактериалната резистентност към меропенем може да се дължи на: (1) намалена пропускливост на външната мембрана на Грам-отрицателните бактерии (дължаща се на намалена продукция на порини) (2) намален афинитет на таргетните ПСП (3) повишена експресия на компонентите на ефлукс-помпата и (4) продукция на бета-лактамази, които могат да хидролизират карбапенеми.

В Европейския съюз се съобщава за струпване (кълъстери) на места на инфекции, дължащи се на резистентни на карбапенеми бактерии.

Няма таргетна кръстосана резистентност между меропенем и продукти от класа на хинолоните, аминогликозидите, макролидите и тетрациклините. Бактериите обаче може да показват резистентност към повече от един клас антибактериални средства, когато механизмът, по който се осъществява тя, включва непроницаемост и/или ефлуксна помпа(и).

Гранични стойности

Клиничните гранични стойности при тестване на МИК на Европейският комитет за тестване на антимикробна чувствителност / European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) са представени по-долу.

Клинични гранични стойности на EUCAST на МИК за меропенем (2022-01-01, версия 12.0)

Микроорганизъм	Чувствителни (S) (mg/l)	Резистентни (R) (mg/l)
<i>Enterobacterales</i> (индикации, различни от менингит)	≤ 2	> 8
<i>Enterobacterales</i> (менингит)	≤ 2	> 2
<i>Pseudomonas</i> spp. (индикации, различни от менингит)	≤ 2	> 8
<i>Pseudomonas</i> spp. (менингит)	≤ 2	> 2
<i>Acinetobacter</i> spp. (индикации, различни от менингит)	≤ 2	> 8
<i>Acinetobacter</i> spp. (менингит)	≤ 2	> 2
<i>Staphylococcus</i> spp.	Забележка ¹	Забележка ¹
<i>Enterococcus</i> spp.	-	-
Streptococcus groups A, B, C and G	Забележка ²	Забележка ²
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (индикации, различни от менингит)	≤ 2	> 2
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (менингит)	≤ 0.25	> 0.25
Viridans group streptococci	≤ 2	> 2
<i>Haemophilus influenzae</i> (индикации, различни от менингит)	≤ 2	> 2
<i>Haemophilus influenzae</i> (менингит)	≤ 0.25	> 0.25
<i>Moraxella catarrhalis</i> ³	≤ 2	> 2
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	IE	IE
<i>Neisseria meningitidis</i> ^{3,4}	0.25	
<i>Bacteroides</i> spp.	≤ 1	
<i>Prevotella</i> spp.	≤ 0.25	
<i>Fusobacterium necrophorum</i>	≤ 0.03	
<i>Clostridium perfringens</i>	≤ 0.125	



<i>Cutibacterium acnes</i>	≤0.125	> 0.125
<i>Listeria monocytogenes</i>	≤0.25	> 0.25
<i>Aerococcus sanguinicola</i> and <i>urinae</i>	≤0.25	> 0.25
<i>Kingella kingae</i>	≤0.03	> 0.03
<i>Achromobacter xylosoxidans</i>	≤1	> 4
<i>Vibrio spp.</i>	≤0.5	> 0.5
<i>Bacillus spp</i>	≤0.25	> 0.25
<i>Burkholderia pseudomallei</i>	≤2	> 2
Видово неспецифични гранични стойности	≤2	> 8

¹ За чувствителността на стафилококите към карбапенеми се съди по чувствителността към цефокситин.

² За чувствителността на стрептококи от групи А, В, С и G към карбапенеми се съди по чувствителността към бензилпеницилин.

³ Нечувствителните изолати се срещат рядко или все още не са докладвани. Резултатът от идентификацията и теста за антимикробна чувствителност на всеки такъв изолат трябва да бъде потвърден и изолатът да бъде изпратен в референтна лаборатория.

⁴ Гранични стойности за сериозни системни инфекции с *N. meningitidis* (менингит със или без септицемия) са определени само за меропенем.

Разпространението на придобитата резистентност може да варира географски и с времето за избрани видове, и е желателно да има местна информация за резистентност, особено при лечение на тежки инфекции. Ако е необходимо, трябва да се потърси експертно мнение, когато местното разпространение на резистентност е такова, че ползата от продукта, поне при някои видове инфекции, се поставя под въпрос.

Следната таблица с изброени патогени е извлечена от клиничния опит и терапевтичните ръководства.

Обикновено чувствителни видове

Грам-положителни аероби

*Enterococcus faecalis*⁵

Staphylococcus aureus (чувствителен към метицилин)⁶

Staphylococcus species (чувствителни към метицилин) включително *Staphylococcus epidermidis*

Streptococcus agalactiae (Група Б)

Streptococcus milleri група (*S. anginosus*, *S. constellatus*, и *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, за които придобитата резистентност може да бъде проблем

Грам-положителни аероби

Enterococcus faecium^{§†}

Грам-отрицателни аероби

Acinetobacter species

Burkholderia cepacia

Pseudomonas aeruginosa

По своята същност резистентни микроорганизми

Грам-отрицателни аероби

Stenotrophomonas maltophilia

Legionella species

Други микроорганизми

Chlamydophila pneumoniae

Chlamydophila psittaci

Coxiella burnetii

Mycoplasma pneumoniae

[§] Видове, които показват естествена междинна чувствителност

[‡] Всички метицилин-резистентни стафилококи са резистентни към меропенем

[†] Степен на резистентност $\geq 50\%$ в една или повече държави от ЕС

САП и мелиоидоза: употребата на меропенем при хора е въз основа 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 относно лечението на САП и мелиоидоза.

5.2 Фармакокинетични свойства

При здрави индивиди 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, намалявайки до 205 ml/min при 2000 mg. Дози от 500, 1000 и 2000 mg, приложени като инфузия в продължение на 30 минути, дават средни стойности на C_{max} от приблизително 23, 49 и 115 µg/ml като съответстващите стойности на AUC са 39,3, 62,3 и 153 µg.h/ml. След инфузия в продължение на 5 минути стойностите на C_{max} са 52 и 112 µg/ml съответно след дози от 500 и 1000 mg. Когато се прилагат многократни дози през 8 часа при пациенти с нормална бъбречна функция, не се наблюдава кумулиране на меропенем.

Проучване върху 12 пациенти, на които е прилаган меропенем 1000 mg през 8 часа след операция за интраабдоминални инфекции, показва C_{max} и полуживот, сравними с тези при нормални индивиди, но по-голям обем на разпределение 27 l.

Разпределение

Средното свързване на меропенем с плазмените протеини е приблизително 20%. След бързо приложение (5 минути или по-малко) фармакокинетиката се биоекспоненциална, но това е много по-малко очевидно след 30 минути инфузия. Доказано е, че



меропенем прониква добре в няколко телесни течности и тъкани: включително бели дробове, бронхиални секрети, жлъчка, цереброспинална течност, гинекологични тъкани, кожа, фасции, мускули и перитонеални ексудати.

Биотрансформация

Меропенем се метаболизира чрез хидролиза на бета-лактамния пръстен, генерирайки microbiологично неактивен метаболит. *In vitro* меропенем показва намалена чувствителност към хидролиза от човешка дехидропептидаза-I (DHP-I) в сравнение с имипенем и няма изискване да се прилага едновременно с инхибитор на DHP-I.

Елиминиране

Меропенем се екскретира предимно непроменен през бъбреците; приблизително 70% (50-75%) от дозата се екскретира непроменена в рамките на 12 часа. Още 28% се откриват като microbiологично неактивен метаболит. Елиминирането с фекалиите представлява само приблизително 2% от дозата. Измереният бъбречен клирънс и ефектът на пробенецид показват, че меропенем претърпява както филтрация, така и тубулна секреция.

Бъбречна недостатъчност

Бъбречното увреждане води до по-висока плазмена AUC и по-продължителен полуживот на меропенем. Наблюдавано е увеличение на AUC от 2,4 пъти при пациенти с умерено увреждане (CrCL 33-74 ml/min), 5 пъти при тежко увреждане (CrCL 4-23 ml/min) и 10 пъти при пациенти на хемодиализа (CrCL <2 ml/min) в сравнение със здрави индивиди (CrCL >80 ml/min). AUC на microbiологично неактивния метаболит с отворен пръстен също е значително повишена при пациенти с бъбречно увреждане. Препоръчва се коригиране на дозата при пациенти с умерено и тежко бъбречно увреждане (вж. 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

Проучване при пациенти с алкохолна цироза не показва ефект на чернодробно заболяване върху фармакокинетиката на меропенем след прилагане на многократни дози.

Възрастни пациенти

Фармакокинетичните проучвания, проведени върху пациенти, не показват значими фармакокинетични разлики спрямо здрави индивиди с еквивалентна бъбречна функция. Популационен модел, разработен от данни при 79 пациенти с интраабдоминална инфекция или пневмония, показва зависимост на централния обем от теглото, а на клирънса от креатининовия клирънс и възрастта.

Педиатрична популация

Фармакокинетиката при кърмачета и деца с инфекция при дози от 10, 20 и 40 mg/kg показва стойности на C_{max}, близки до тези при възрастни след дози съответно от 500, 1000 и 2000 mg. Сравнението показва подобна фармакокинетика при различните дози и полуживот, подобен на този, наблюдаван при възрастни при всички освен при най-младите субекти (<6 месеца t_{1/2} 1,6 часа). Средните стойности на клирънса 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 дозата се екскретира с урината за 12 часа под формата на меропенем и още 12% като метаболит. Концентрациите на меропенем в цереброспиналната течност (CSF) на деца с менингит са приблизително 20% от съпътстващите плазмени нива, въпреки че има значителна интериндивидуална вариабилност.

Фармакокинетиката на меропенем при новородени, нуждаещи се от антиинфекциозно лечение, показва по-висок клирънс при новородени с по-голяма хронологична или гестационна възраст с общ среден полуживот от 2,9 часа. Симулацията Monte Carlo, базирана на популационен ФК модел,



показва, че при дозов режим от 20 mg/kg през 8 часа се постига 60% T>МИК за *P. aeruginosa* при 95% от недоносените и 91% от доносените новородени.

Пациенти в напреднала възраст

Фармакокинетичните проучвания при здрави лица в напреднала възраст (65-80 години) показват намаление на плазмения клирънс, което корелира със свързаното с възрастта намаление на креатининовия клирънс и по-малкото намаление на екстрареналния клирънс. Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти в напреднала възраст, с изключение на случаите на умерено до тежко бъбречно увреждане (вж. точка 4.2).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Проучванията при животни показват, че меропенем се понася добре от бъбреците. Хистологични данни за бъбречно тубулно увреждане е наблюдавано при мишки и кучета само при дози от 2000 mg/kg и по-високи след еднократно приложение и при маймуни при дози от 500 mg/kg в 7-дневно проучване.

Меропенем обикновено се понася добре от централната нервна система. Ефекти са наблюдавани при проучвания на острата токсичност при гризачи при дози над 1000 mg/kg.

Интравенозната LD₅₀ на меропенем при гризачи е по-висока от 2000 mg/kg.

При проучвания с многократни дози с продължителност до 6 месеца са наблюдавани само незначителни ефекти, включително намаляване на показателите на червените кръвни клетки при кучета.

Няма данни за мутагенен потенциал при конвенционалния набор от тестове и няма данни за репродуктивна токсичност, включително тератогенен потенциал, при проучванията при плъхове с дози до 750 mg/kg и при маймуни с дози до 360 mg/kg.

Няма данни за повишена чувствителност към меропенем при млади животни в сравнение с възрастни животни. Интравенозната форма се понася добре при проучвания върху животни.

Единственият метаболит на меропенем има подобен профил на токсичност при проучванията върху животни.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев карбонат

6.2 Несъвместимости

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

6.3 Срок на годност

3 години

След разтваряне/разреждане:

Болусно приложение като интравенозна инжекция

Разтворът за болусно инжектиране се приготвя чрез разтваряне на праха във вода за инжекции до крайна концентрация от 50 mg/ml.



Приготвеният разтвор на лекарствения продукт във вода за инжекции трябва да се използва незабавно.

Приложение като интравенозна инфузия

Инфузионният разтвор се приготвя чрез разтваряне на праха или в 9 mg/ml (0,9 %) разтвор на натриев хлорид за инфузия, или в 50 mg/ml (5 %) разтвор на глюкоза за инфузия до крайна концентрация от 1 до 20 mg/ml.

Приготвеният разтвор на лекарствения продукт в инфузионен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) трябва да се използва незабавно. Интервалът от време между началото на разтварянето и края на интравенозната инфузия не трябва да надвишава един час.

Приготвеният разтвор на лекарствения продукт в разтвор на глюкоза 50 mg/ml (5%) трябва да се използва незабавно.

Не замразявайте приготвения разтвор.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

За условията на съхранение на разтворения и разредения лекарствен продукт, вижте точка 6.3.

6.5 Данни за опаковката

Сътеклен флакон (тип I) от 30 ml, затворен със запушалка от бутилов каучук и запечатан с алуминиева полипропиленова капачка.

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

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Инжекция

Меропенем, който се използва за болус интравенозна инжекция, трябва да се разтваря със стерилна вода за инжекции.

Инфузия

За интравенозна инфузия флаконите с меропенем могат да бъдат директно разтворени с инфузионен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) или глюкоза 50 mg/ml (5%).

Всеки флакон е само за еднократна употреба.

При приготвянето и прилагането на разтвора трябва да се спазва 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

Qilu Pharma Spain S.L., Paseo de la Castellana 40, planta 8, 28046 - Madrid, Испания



8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Reg. № 20230107

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

29/05/2023

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

08/2024

