

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА

Кратка характеристика на продукта - Приложение 1

20120325/26

Разрешение № BG/МММ/р-60580-3

Датум на изготвяне № 1.3-10-2022

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Меропенем Каби 500 mg прах за инжекционен или инфузионен разтвор
Meropenem Kabi 500 mg powder for solution for injection or infusion

Меропенем Каби 1 g прах за инжекционен или инфузионен разтвор
Meropenem Kabi 1 g powder for solution for injection or infusion

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Меропенем Каби 500 mg прах за инжекционен или инфузионен разтвор

Всеки флакон/бутилка съдържа меропенем трихидрат (*meropenem trihydrate*), еквивалентен на 500 mg безводен меропенем (*anhydrous meropenem*).

Меропенем Каби 1 g прах за инжекционен или инфузионен разтвор

Всеки флакон/бутилка съдържа меропенем трихидрат (*meropenem trihydrate*), еквивалентен на 1 g безводен меропенем (*anhydrous meropenem*).

Помощни вещества с известно действие:

Всеки флакон/бутилка от 500 mg съдържа 1,96 mmol (или 45,13 mg) натрий.

Всеки флакон/бутилка от 1 g съдържа 3,92 mmol (или 90,25 mg) натрий.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за инжекционен или инфузионен разтвор.

Бял или светло жълт прах.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Меропенем Каби е показан за лечение на следните инфекции при възрастни и деца над 3-месечна възраст (виж точки 4.4 и 5.1):

- Тежка пневмония, включително нозокомиална пневмония и пневмония, свързана с асистирана вентилация
- Бронхо-пулмонални инфекции при муковисцидоза
- Усложнени инфекции на пикочните пътища
- Усложнени интраабдоминални инфекции
- Инфекции по време на и след раждането
- Усложнени инфекции на кожата и меките тъкан
- Остър бактериален менингит

Лечение на пациенти с бактериемия, развита 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.



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

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

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

В таблици 1 и 2 по-долу са дадени общи препоръки за дозиране.

При определяне на приложената доза и продължителността на лечение с меропенем трябва да се има предвид вида на инфекцията, която ще се лекува, включително нейната тежест, и клиничното 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, например инфекции, причинени от по-слабо чувствителни бактерии (напр. *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).

Таблица 1

Възрастни и юноши

Инфекция	Доза, която да 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 ликочните пътища	500 mg или 1 g
Усложнени интраабдоминални инфекции	500 mg или 1 g
Инфекции по време на и след раждането	500 mg или 1 g
Усложнени инфекции на кожата и меките тъкан	500 mg или 1 g
Остър бактериален менингит	2 g
Лечение на фебрилни неутропенични пациенти	1 g

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

Алтернативно, дози до 1 g може да се прилагат като интравенозна болус инжекция за приблизително 5 минути. Има ограничени данни за безопасност, които да поддържат приложението на доза от 2 g при възрастни като интравенозна болус инжекция.

Бъбречно увреждане

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, които да поддържат приложението на тези корекции на дозата за единица доза от 2 g.

Таблица 2

Креатининов клирънс (ml/min)	Доза (въз основа на "единица" доза в рамките на 500 mg, 1 g или 2 g, виж таблицата по-горе)	Честота
26 - 50	една единица доза	през 12 часа



10 -25
<10

половината от единица доза
половината от единица доза

през 12 часа
през 24 часа

Меропенем се отделя с 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 (виж точка 4.4).

Старческа възраст

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти в старческа възраст с нормална бъбречна функция или стойности на креатининовия 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 показват, че 20 mg/kg през 8 часа може да бъде подходяща схема на лечение (виж точка 5.2).

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

Препоръчаните схеми на дозиране са показани в таблица 3 по-долу:

Таблица 3

Инфекция	Доза, която трябва да 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 тъкан	10 или 20 mg/kg
Остър бактериален менингит	40 mg/kg
Лечение на фебрилни неутропенични пациенти	20 mg/kg

Деца с телесно тегло над 50 kg

Трябва да се приложи дозата за възрастни.

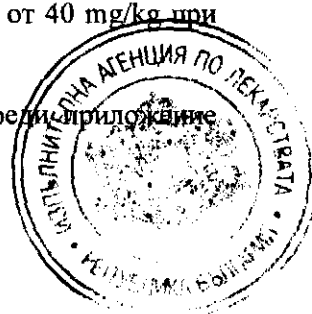
Няма опит при деца с бъбречно увреждане.

Начин на приложение

Меропенем обикновено се прилага чрез интравенозна инфузия в продължение на приблизително 15 до 30 минути (виж точки 6.2, 6.3, и 6.6). Алтернативно, дози на меропенем от до 20 mg/kg може да се прилагат интравенозно болус за приблизително 5 минути. Има ограничени данни за безопасност, които да поддържат приложението на доза от 40 mg/kg при деца като интравенозна болус инжекция.

За указания относно разтварянето/разреждането 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 се помисли дали е подходящо да се използва карбапенемно антибактериално средство въз основа на фактори като тежест на инфекцията, честотата 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*, *Acinetobacter* spp. варира в рамките на Европейския съюз. На лекарите, предписващи лекарството, се препоръчва да вземат под внимание местната преобладаваща резистентност на тези бактерии към пенеми.

Реакции на свръхчувствителност

Както при всички беталактамни антибиотици, има съобщения за сериозни и понякога фатални реакции на свръхчувствителност (виж точки 4.3 и 4.8).

Пациенти с анамнеза за свръхчувствителност към карбапенеми, пеницилини или други беталактамни антибиотици може да бъдат свръхчувствителни също и към меропенем. Преди да се започне терапия с меропенем, трябва внимателно да се разпита за предишни реакции на свръхчувствителност към беталактамни антибиотици.

Ако възникне тежка алергична реакция, приложението 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 (ЕМ) и остра генерализирана екзантематозна пустулоза (AGEP) са съобщени при пациенти, получаващи 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.

Антибиотичен колит

При почти всички антибактериални средства, включително меропенем, се съобщава за свързан с приложението на антибиотика колит и псевдомембранозен колит, които може да варират по тежест от леки до животозастрашаващи.

Поради това, важно е да се има предвид тази диагноза при пациенти с диария по време на или след приложението на меропенем (виж точка 4.8). Трябва да се обмисли преустановяване на терапията с меропенем и да се има предвид специфично лечение за *Clostridium difficile*. Не трябва да се прилагат лекарствени продукти, които инхибират перисталтиката.

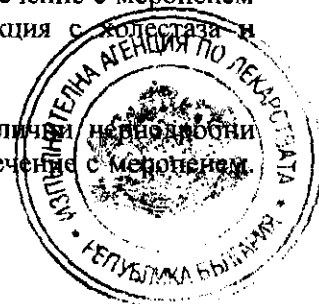
Гърчове

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

Проследяване на чернодробната функция

Чернодробната функция трябва да се наблюдава внимателно по време на лечение с меропенем поради риска от чернодробна токсичност (нарушена чернодробна функция с холестаза и цитолиза) (виж точка 4.8).

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



Директен антиглобулинов тест (тест на Кумбс) за сероконверсия

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

Едновременно приложение с валпроева киселина/натриев валпроат/валпромид

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

Меропенем Каби съдържа натрий.

Меропенем Каби 500 mg: този лекарствен продукт съдържа приблизително 45,13 mg натрий на флакон/бутилка, което е еквивалентно на 2,3% от препоръчителния от СЗО максимален дневен прием от 2 g натрий за възрастен.

Меропенем Каби 1 g: този лекарствен продукт съдържа приблизително 90,25 mg натрий на флакон/бутилка, което е еквивалентно 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 на взаимодействията на лекарствения продукт освен с пробенецид.

Пробенецид се конкурира с меропенем за активната тубулна секреция, като по този начин инхибира бъбречната екскреция на меропенем, което води до повишаване на елиминационния полуживот и плазмената концентрация на меропенем. Необходимо е 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 протеините 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 валпроевата киселина, когато тя се прилага едновременно с карбапенемни средства, водещо до 60-100% намаление на нивата на валпроевата киселина за около два дни. Поради бързото начало и степента на намаление при едновременното приложение на валпроева киселина/натриев валпроат/валпромид с карбапенемни средства счита се, че това е трудно за овладяване и поради това трябва да се избягва (виж точка 4.4).

Перорални антикоагуланти

Едновременното приложение на антибиотици с варфарин може да засили антикоагулантните му ефекти.

Има много съобщения за повишаване на антикоагулантните ефекти на перорално приложени антикоагуланти, включително варфарин, при пациенти, получаващи едновременно антибактериални средства.

Рискът може да варира в зависимост от инфекцията, възрастта и общото състояние на пациента, така че приносът на антибиотика за повишение на INR (международно нормализирано съотношение) е трудно да се прецени. Препоръчва се INR да се проследява често по време на и малко след едновременно приложение на антибиотици с перорално антикоагулантно средство.

Педиатрична популация

Проучвания на взаимодействията са проведени само при възрастни.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене



Бременност

Няма данни или има ограничени данни от употребата на меропенем при бременни жени. Проучванията при животни не показват директни или индиректни вредни ефекти по отношение на репродуктивната токсичност (виж 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 кърмачки, 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 на ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. При шофиране и работа с машини, обаче, трябва да се има предвид, че са съобщавани главоболие, парестезии и гърчове при употреба на меропенем.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

В един обзор на 4872 пациенти с 5026 експозиции на лечение с меропенем най-често съобщаваните нежелани реакции, свързани с приложението на 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 таблица 4 по-долу са изброени всички нежелани реакции 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).

Вътре във всяка група по честота нежеланите ефекти са представени по реда на намаляваща сериозност.

Таблица 4

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 (виж точки 4.3 и 4.4) ангиоедем
Психични нарушения	Редки	делириум
Нарушения на нервната система	Чести	главоболие
	Нечести	парестезии
	Редки	гърчове (виж точка 4.4)



Стомашно-чревни нарушения	Чести	диария, коремни болки, повръщане, гадене
	Нечести	колит, свързан с антибиотика (виж точка 4.4)
Хепатобилиарни нарушения	Чести	повишени трансаминази в кръвта повишена алкална фосфатаза повишена лактат дехидрогеназа в кръвта
	Нечести	повишен билирубин в кръвта
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	обрив, сърбеж
	Нечести	токсична епидермална некролиза, 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 Каби е одобрен за употреба при деца на възраст над 3 месеца. На базата на наличните ограничени данни, няма доказателства за повишен риск от някоя нежелана лекарствена реакция при деца. Всички получени доклади съответстват на събитията, наблюдавани при възрастни пациенти.

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 националната система за съобщаване:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев“ № 8

1303 София

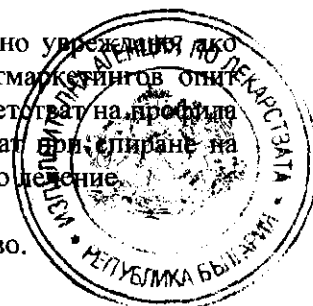
Тел.: +359 2 8903417

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Относително предозиране може да бъде възможно при пациенти с бъбречно увреждане, ако дозата не е коригирана, както е описано в точка 4.2. Ограниченият постмаркетингов опит показва, че при възникване на нежелани реакции след предозиране, те съответстват на профила на нежелани реакции, описан в точка 4.8, обикновено са леки и отзвучават при спиране на лечението или намаление на дозата. Трябва да се има предвид симптоматично лечение.

При индивиди с нормална бъбречна функция бъбречното елиминирание е бързо.



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 оказва бактерицидно си действие като инхибира 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 другите беталактамни антибактериални средства, доказано е, че времето, за което концентрациите на меропенем надхвърлят МИК ($T > \text{МИК}$) най-добре корелира с ефикасността. В предклинични модели меропенем показва активност, когато плазмените концентрации надминават 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 еферентната помпа и (4) продукция на беталактамази, които може да хидролизират карбапенеми.

В Европейския съюз се съобщава за сгрупване (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 тя включва непронемонем и/или еферентна(и) помпа(и).

Гранични стойности

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

Таблица 5

Клинични гранични стойности на EUCAST на МИК за меропенем (11.02.2013, версия 3.1)

Микроорганизъм	Чувствителни (S) (mg/l)	Резистентни (R) (mg/l)
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 2	> 8
<i>Pseudomonas</i>	≤ 2	> 8
<i>Acinetobacter</i>	≤ 2	> 8
<i>Streptococcus</i> групи A, B, C и G	бележка 6	бележка 6
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹	≤ 2	> 2
<i>Streptococci viridans</i> ²	≤ 2	> 2
<i>Enterococcus spp.</i>	—	—
<i>Staphylococcus spp.</i>	бележка 3	бележка 3
<i>Haemophilus influenzae</i> ^{1,2} и <i>Moraxella catarrhalis</i> ²	≤ 2	> 2
<i>Neisseria meningitidis</i> ^{2,4}	$\leq 0,25$	$> 0,25$



Грам-положителни анаероби с изключение на <i>Clostridium difficile</i>	≤ 2	> 8
Грам-отрицателни анаероби <i>Listeria monocytogenes</i>	≤ 2 $\leq 0,25$	> 8 $> 0,25$
Гранични стойности, които не са свързани с вида ⁵	≤ 2	> 8

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

² Изолати с МИК стойности над граничната стойност за чувствителност са или много редки или все още няма съобщения за такива. Тестовите за идентифициране и антимикробна чувствителност на всеки такъв изолат трябва да се повторят и, ако резултатът се потвърди, изолатът трябва да се изпрати в референтна лаборатория. До получаване на доказателства за клиничен отговор за потвърдени изолати с МИК стойности над настоящата гранична стойност на резистентност, те трябва да се съобщават като резистентни.

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

⁴ Граничните стойности се отнасят само за менингит.

⁵ Граничните стойности, които не са свързани с вида, са определени въз основа на PK/PD данни и не зависят от разпределенията на МИК за специфичния вид. Те трябва да се използват при микроорганизми, за които няма специфични гранични стойности. Видово-неспецифичните гранични стойности се определят въз основа на следните дозировки: граничните стойности на меропенем по EUCAST се отнасят за меропенем в доза 1000 mg 3 пъти дневно, прилаган интравенозно в продължение на 30 минути като най-ниска доза. Дозировка от 2 g 3 пъти дневно се има предвид при тежки инфекции и при определяне на I/R –критичната граница.

⁶ За чувствителността на стрептококи от групи А, В, С и D към бета-лактами се съди по чувствителността им към пеницилин.

-- = Не се препоръчва тестване за чувствителност, тъй като видът е неподходящ за лечение с медикамента.

Изолатите могат да се съобщават като резистентни без предварително изследване.

Честотата на придобита резистентност на избрани видове може да варира географски и с времето и е желателно да се разполага с местна информация за резистентността, особено когато се лекуват тежки инфекции. Ако е необходимо, трябва да се търси експертно мнение, когато местната честота на резистентност е такава, 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[§]

Staphylococcus aureus (метицилин-чувствителни)[‡]

Staphylococcus видове (метицилин-чувствителни), включително *Staphylococcus epidermidis*

Streptococcus agalactiae (Група В)

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 група
Prevotella bivia
Prevotella disiens

Видове, при които придобитата резистентност може да бъде проблем

Грам-положителни аероби

Enterococcus faecium^{§†}

Грам-отрицателни аероби

Acinetobacter видове
Burkholderia cepacia
Pseudomonas aeruginosa

Микроорганизми с вътрешно присъща резистентност

Грам-отрицателни аероби

Stenotrophomonas maltophilia
Legionella species

Други микроорганизми

Chlamydophila pneumoniae
Chlamydophila psittaci
Coxiella burnetii
Mycoplasma pneumoniae

[§]Видове, които показват естествена междинна чувствителност

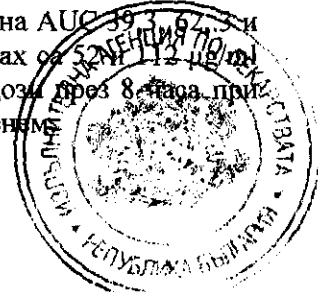
[‡]Всички метицилин-резистентни стафилококи са резистентни към меропенем

[†]Честота на резистентност $\geq 50\%$ в една или повече държави в 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 от хора. Относно лечението на сап и мелиоидоза, лекуващият лекар трябва да се отнесе към националните и/или международните консенсусни документи.

5.2 Фармакокинетични свойства

При здрави лица 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 дози от 250 mg, като се понижава до 205 ml/min при дози от 2 g. 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 съответно със съответстващи стойности на AUC_{0-39 h} от 524, 1112 и 153 µg.h/ml. След инфузия в продължение на 5 минути стойностите на C_{max} са 524, 1112 и 153 µg/ml при дози от 500 и 1000 mg съответно. Когато се прилагат многократни дози през 8 часа при лица с нормална бъбречна функция, не се наблюдава кумулиране на меропенем.



Проучване върху 12 пациенти с приложен меропенем 1000 mg през 8 часа след операция за интраабдоминални инфекции показва сравними Стах и полуживот с нормалните индивиди, но по-голям обем на разпределение 27 l.

Разпределение

Средното свързване на меропенем с плазмените протеини е приблизително 2% и не зависи от концентрацията. След бързо приложение (5 минути или по-малко) фармакокинетиката е биекспоненциална, но това се наблюдава много по-малко след 30-минутна инфузия. Доказано е, че меропенем прониква добре в няколко телесни течности и тъкани, включително бели дробове, бронхиални секрети, жлъчка, гръбначно-мозъчна течност, гинекологични тъкани, кожа, фасции, мускули и перитонеални ексудати.

Биотрансформация

Меропенем се метаболизира чрез хидролиза на беталактамния пръстен до микробиологично неактивен метаболит. *In vitro*, меропенем показва по-малка чувствителност към хидролиза от човешката 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, като приблизително 70% (50 – 75%) от дозата се екскретират в непроменен вид до 12 часа. Още 28% се откриват като микробиологично неактивен метаболит. Фекалното елиминиране представлява само приблизително 2% от дозата. Измереният бъбречен клирънс и ефектът на пробенесид показват, че меропенем се подлага както на филтрация, така и на 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), от 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 лица (CrCL >80 ml/min). AUC на микробиологично неактивния метаболит с отворен пръстен също е значително повишена при пациенти с бъбречно увреждане. Коригиране на дозата се препоръчва при пациенти с умерено и тежко бъбречно увреждане (виж точка 4.2).

Меропенем се елиминира 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 чернодробното заболяване върху фармакокинетиката на меропенем след прилагане на многократни дози.

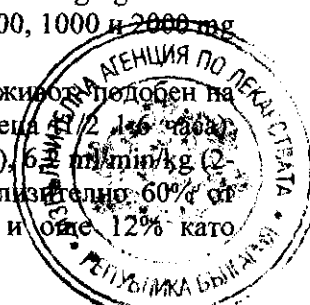
Възрастни пациенти

Фармакокинетичните проучвания, проведени върху пациенти, не показват значими фармакокинетични разлики в сравнение със здрави лица с еквивалентна бъбречна функция. Популационен модел, разработен от данни от 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 Стах, приближаващи се до тези при възрастните след дози от 500, 1000 и 2000 mg съответно.

Сравнението показва подобна фармакокинетика при различните дози и полуживот, подобен на наблюдавания при възрастни при всички освен при най-малките (< 6 месеца и 12-14 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 ГМТ на деца с менингит са приблизително 20% от едновременните плазмени нива, въпреки че има значима интериндивидуална вариабилност.

Фармакокинетиката на меропенем при новородени, нуждаещи се от антиинфекционно лечение, показва по-висок клирънс при новородените с по-голяма хронологична или гестационна възраст с общ среден полуживот от 2,9 часа. Симулацията Monte Carlo, основаваща се на популационен PK модел, показва, че при схема на дозиране с 20 mg/kg през 8 часа се постига 60% T>МИК за *P. aeruginosa* при 95% от недоносените и 9% от новородените на термин.

Пациенти в старческа възраст

Фармакокинетичните проучвания при здрави лица в старческа 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 старческа възраст, с изключение на случаите на умерено до тежко бъбречно увреждане (виж 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 едно 7-дневно проучване.

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

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

При проучвания с многократно приложение 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 за репродуктивна токсичност, включително тератогенен потенциал, при проучванията на плъхове с дози до 750 mg/kg и при маймуни с дози до 360 mg/kg.

Няма данни за повишена чувствителност към меропенем при ювенилните в сравнение с възрастните 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, изключени са посочените в точка 6.6.

6.3 Срок на годност



флакони от 20 ml: 4 години
бутилки от 50 ml и 100 ml: 3 години

След разтваряне:

Болусно приложение като интравенозна инжекция

Разтворът за болусно инжектиране се приготвя чрез разтваряне на лекарствения продукт във вода за инжекции до крайна концентрация 50 mg/ml. Доказано е, че готовият разтвор за болус инжекция е химически и физически стабилен в продължение на 3 часа при температура до 25°C или 12 часа при хладилни условия (2-8°C).

От микробиологична гледна точка, освен ако методът за отваряне/приготвяне/разреждане изключва риск от микробиологична контаминация, продуктът трябва да се използва незабавно. Ако не се използва незабавно, времето и условията на съхранение са отговорност на потребителя.

Приложение като интравенозна инфузия

Инфузионният разтвор се приготвя чрез разтваряне на лекарствения продукт или в 0,9% разтвор на натриев хлорид за инфузия, или в 5% разтвор на декстроза за инфузия до крайна концентрация от 1 до 20 mg/ml. Доказано е, че готовият разтвор на интравенозна инфузия, приготвен чрез използване на 0,9% разтвор на натриев хлорид е химически и физически стабилен в продължение на 6 часа при температура до 25°C или 24 часа при хладилни условия (2-8°C).

Химичната и физичната стабилност при употреба на готовия разтвор на интравенозна инфузия, приготвен чрез използване на 5% разтвор на декстроза е доказана в продължение на 1 час при 25°C или в продължение на 8 часа от 2°C до 8°C.

От микробиологична гледна точка, освен ако методът на отваряне/разтваряне/разреждане изключва риска от микробиологично замърсяване, продуктът трябва да се използва незабавно. Ако не се използва веднага, времето и условията за съхранение са отговорност на потребителя.

Приготвените разтвори не трябва да се замразяват.

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 30°C.

Да не се замразява.

За условията на съхранение след разтваряне/разреждане на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Меропенем Каби 500 mg прах за инжекционен или инфузионен разтвор

- флакони от 20 ml и бутилки от 100 ml от безцветно стъкло, затворени със запушалка от бромобутилова гума и запечатани с алуминиеви капачки

Меропенем Каби 1 g прах за инжекционен или инфузионен разтвор

- флакони от 20 ml и 50 ml и бутилки от 100 ml от безцветно стъкло, затворени със запушалка от бромобутилова гума и запечатани с алуминиеви капачки

Лекарственият продукт се предлага в опаковки от 1 или 10 флакони/бутилки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа



Инжекция

За да се използва за болус интравенозна инжекция, меропенем трябва да се разтваря със стерилна вода за инжекции.

Инфузия

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

Всеки флакон/бутилка е само за еднократна употреба.

При приготвянето и прилагането на разтвора трябва да се спазва стандартната 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

Фрезениус Каби България ЕООД
ул. Ал. Жендов 1, ет. 6, ап. 37
1113 София, България

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Меропенем Каби 500 mg прах за инжекционен или инфузионен разтвор -
Регистрационен № 20120325

Меропенем Каби 1 g прах за инжекционен или инфузионен разтвор -
Регистрационен № 20120326

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

Дата на първо разрешаване: 27 юни 2012 г.

Дата на последно подновяване: 02 ноември 2017 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

XX/XXXX г.

