

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	2013 0119
Разрешение №	BG/MA/MP-57296
23. 04. 2021	

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Меропе 1 g прах за инжекционен/инфузионен разтвор
 Merope 1 g powder for solution for injection or infusion

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон съдържа меропенем трихидрат (*meropenem trihydrate*) еквивалентно съответно на 1 g безводен меропенем (*anhydrous meropenem*).

Помощно вещество с известно действие: натрий

Всеки флакон от 1 g съдържа 208 mg натриев карбонат, който е еквивалентен на приблизително 4,0 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 светло жълт кристален прах.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

Меропенем е показан за лечение на следните видове инфекции при възрастни и деца над 3 месеца (вижте 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
- Интра- и постпартални инфекции
- Усложнени инфекции на кожата и меките тъкани
- Остър бактериален менингит

Меропенем може да се използва за лечение на неутропенични пациенти с фебрилитет, за който се смята, 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 вземат предвид официалните препоръки за приложение на антибактериални агенти.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Дозировка



В таблиците по-долу са преставени общи препоръки за дозирането.

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

Лечението с 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 подходящо при някои типове инфекции, например инфекции, причинени от по-слабо чувствителни бактериални щамове (например *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* или *Acinetobacter* spp.), или 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

Обичайно меропенем се прилага като интравенозна инфузия с продължителност приблизително 15 до 30 минути (вижте точки 6.2, 6.3 и 6.6).

Алтернативно, доза до 1 g може да бъде приложена като интравенозна болус инжекция за около 5 минути. Налице са ограничени данни за безопасността, подкрепящи приложение като интравенозна болус инжекция на доза от 2 g при възрастни.

Бъбречно увреждане

Дозата при възрастни и юноши с креатининов клирънс под 51 ml/min трябва да се коригира, както е показано в таблицата по-долу.

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

Креатининов клирънс (ml/min)	Доза (на базата на „единици“ в дозовата 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 12 часа
<10	Доза от половин единица	На всеки 24 часа

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

Не са уточнени препоръки за дозирането 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 креатининовия 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 уточнен оптималният дозов режим. Въпреки това, ограничени фармакокинетични данни предполагат, че 20 mg/kg през 8 часа може да бъде подходяща дозировка (вижте точка 5.2).

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

Препоръчителните дозови режими са посочени в следната таблица:

Инфекция	Доза, която се прилага през 8 часа
Тежка пневмония, включително нозокомнална 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 с тегло над 50 kg

Да се прилага дозата за възрастни.

Няма опит при деца с бъбречно увреждане.

Начин на приложение

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

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 от групата на карбапенемите.
- Тежка свръхчувствителност (например анафилактична реакция, тежка кожна реакция) към който и да е друг антибактериален агент от групата на бета-лактами (например пеницилини или цефалоспорини).



4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки за употреба

При избора на меропенем за лечение на всеки отделен пациент трябва да се съобрази уместността на използването на антибактериален агент от групата на карбапенемите, преценена въз основа на фактори като тежестта на инфекцията, резистентността към други подходящи антибактериални агенти и риска от селектиране на резистентни на карбапенемни бактерии.

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

Резистентността към пенемни 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 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).

Пациентите с анамнеза за реакции на свръхчувствителност към карбапенемни, пеницилинови или други бета-лактамни антибиотици може да са свръхчувствителни и към меропенем. Преди започване на лечение с меропенем е необходимо внимателно да се снесе анамнеза за предишни реакции на свръхчувствителност към бета-лактамни антибиотици.

При настъпване на тежки алергични реакции, употребата на лекарствения продукт трябва да се спре и да се вземат необходимите мерки.

Антибиотичен колит

При употребата на почти всички антибактериални агенти, включително и меропенем, има съобщения за развитие на антибиотичен колит и псевдомембранозен колит, които могат да варират по тежест от леки до животозастрашаващи. Следователно, тази диагноза трябва да се има предвид при пациенти, които развият диария по време на или след приложение на меропенем (вижте точка 4.8). Трябва да се обсъди преустановяване на лечението с меропенем и започване на специфично лечение за *Clostridium difficile*. Не трябва да се прилагат лекарствени средства, потискащи перисталтиката.

Гърчове

При лечение с карбапенемни, включително и 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 развитие на хепатотоксичност (нарушена чернодробна функция с холестаза и цитолиза) (вижте точка 4.8).

Приложение при пациенти с чернодробно заболяване: по време на лечение с меропенем при пациенти с предшестващо чернодробно увреждане трябва да се следи чернодробната функция. Не е необходимо коригиране на дозата (вижте точка 4.2).

Директен антиглобулинов тест (тест на Кумбс) за сероконверсия



В хода на лечението с меропенем може да се позитивира директният или индиректният 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).

Педиатрична популация

Меропенем 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.

Меропе съдържа натрий.

Този лекарствен продукт съдържа 4,0 mEq натрий на доза от 1 g, което трябва да се има предвид при пациенти на диета с ограничен прием на натрий.

4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за взаимодействие 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. Необходимо е внимание, ако пробенецид се приема съвместно с меропенем.

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

При съвместно приложение на карбапенеми и валпроева киселина има съобщения за понижаване на серумната концентрация на валпроева с около 60-100% в рамките на около 2 дни. Поради бързото настъпване и голямото понижение на серумната концентрация, съвместното приложение на валпроева киселина/ натриев валпроат/ валпромид и карбапенеми не се смята за поддаващо се на контрол и поради това трябва да се избягва (вижте точка 4.4).

Перорални антикоагуланти

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

4.6. Фертилитет, бременност и кърмене



Бременност

Липсват или няма достатъчно данни за приложението на меропенем при бременни жени. Проучванията при животни не показват пряко или непряко вредно въздействие по отношение на репродуктивната токсичност (вижте точка 5.3).

Като предпазна мярка се предпочита да се избягва приложението на меропенем по време на бременността.

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 за работа с машини.

При шофиране или 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

При преглед на 4 872 пациента с 5 026 терапевтични експозиции на 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 реакции, 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 ($\geq 1/1000$ 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 изброени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 1

Системо-органен клас	Честота	Събитие
Инфекции и инфестации	Нечести	Орална и вагинална кандидоза
Нарушения на кръвта и лимфната система	Чести	Тромбоцитемия
	Нечести	Еозинофилия, тромбоцитопения, левкопения, неутропения, агранулоцитоза, хемолитична анемия
Нарушения на имунната система	Нечести	Ангиноедем, анафилаксия (вижте точки 4.3 и 4.4)
Нарушения на нервната система	Чести	Главоболие
	Нечести	Парестезия
	Редки	Гърчове (вижте точка 4.4)
Стомашно-чревни нарушения	Чести	Диария, повръщане, гадене, болки в корема
	Нечести	Антибиотичен колит (вижте точка 4.4)



Системо-органен клас	Честота	Събитие
Хепатобилиарни нарушения	Чести	Повишаване на трансаминазите, повишаване на алкалната фосфатаза в кръвта, повишаване на лактатдехидрогеназата в кръвта
	Нечести	Повишение на билирубина в кръвта
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	Обрив, пруритус
	Нечести	Уртикария, токсична епидермална некролиза, Синдром на Стивънс-Джонсън, еритема мултиформе
	С неизвестна честота	Лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS синдром)
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

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

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, то те са сравними с профила на нежелани реакции, описани в точка 4.8, обикновено са леки и отзвучават след прекратяване на приложението или редуциране на дозата. Може да се има предвид необходимостта от симптоматично лечение.

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

Меропенем и метаболитите му се отстраняват при хемодиализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антибактериални продукти за системно приложение, карбапенеми, АТС код: J01DH 02



Меропенем осъществява бактерицидната си активност чрез инхибиране на синтеза на бактериалната клетъчна стена при Грам-положителни и Грам-отрицателни бактерии чрез свързване към пеницилин-свързващите протеини (ПСП).

Връзка фармакокинетика/фармакодинамика (PK/PD)

Подобно на останалите бета-лактамни антибактериални агенти, при меропенем е установено, че ефикасността му най-добре корелира с продължителността на периода, през който концентрацията му надвишава минималната инхибираща концентрация (MIC, T>MIC). При предклиничните модели меропенем демонстрира активност тогава, когато плазмената концентрация надвишава MIC на инфекциозния агент при приблизително 40% от дозовия интервал. Тази целева стойност не е определяна клинично.

Механизъм на развитие на резистентност

Бактериалната резистентност срещу меропенем може да се дължи на: (1) понижена пропускливост на външната мембрана на Грам-отрицателните бактерии (поради намалено образуване на порини); (2) намален афинитет на таргетните ПСП; (3) повишена експресия на компоненти на ефлукс-помпата, и (4) продукция на бета-лактамази, които могат да хидролизират карбапенеми.

В Европейския съюз има съобщения за ендемични зони на инфекции, дължащи се на резистентни на карбапенеми бактерии.

Няма кръстосана резистентност между меропенем и препарати от групите на хинолоните, аминогликозидите, макролидите и тетрациклините. Все пак, някои бактерии може да проявяват резистентност към повече от един клас антибактериални агенти, ако механизмът, по който се осъществява тя включва непроницаемост за някои съединения и/или наличие на ефлукс-помпа/и.

Критични граници

По-долу са представени клиничните критични граници за изследване на MIC на Европейския комитет за изследване на антимикробната чувствителност (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST).

Клинични критични граници на EUCAST за MIC за меропенем (11.02.2013 г., версия 3.1)

Микроорганизъм	Чувствителен (S) (mg/l)	Резистентен (R) (mg/l)
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 2	> 8
<i>Pseudomonas spp.</i>	≤ 2	> 8
<i>Acinetobacter spp.</i>	≤ 2	> 8
<i>Streptococcus</i> groups A, B, C и G	забележка 6	забележка 6
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹	≤ 2	> 2
<i>Viridans group streptococci</i> ²	≤ 2	> 2
<i>Enterococcus spp.</i>	--	--
<i>Staphylococcus spp.</i>	забележка 3	забележка 3
<i>Haemophilus influenzae</i> , ^{1,2} и <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



Микроорганизъм	Чувствителен (S) (mg/l)	Резистентен (R) (mg/l)
<i>Listeria monocytogenes</i>	≤ 0.25	> 0.25
Видово-неспецифични критични граници ⁵	≤ 2	> 8

¹Критичните граници на меропенем при менингит, причинен от *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae* са 0.25/l (чувствителни) и 1 mg/l (резистентни).

²Изолатите със стойности на МИС над критичната граница за чувствителност са или много редки, или все още няма съобщения за такива. Изолирането и изследването за антимикробна чувствителност на всеки подобен изолат трябва да се повтори, и ако резултатите се потвърдят, изолатът трябва да се изпрати в референтна лаборатория. Докато не бъдат получени данни за клиничния отговор за потвърдени изолати с МИС над приетите към момента стойности на критични граници за резистентност, тези изолати трябва да бъдат съобщавани като резистентни.

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

⁴Критичните граници се отнасят само за случаите на менингит.

⁵Видово-неспецифичните критични граници са определени въз основа на фармакокинетичните и фармакодинамичните данни и са независими от данните за МИС за конкретни видове. Те са предназначени за употреба само при микроорганизми, за които няма специфични критични граници.

Видово-неспецифичните критични граници се определят въз основа на следните дозировки: критичните граници 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. Доза от 2 g 3 пъти дневно се има предвид при тежки инфекции и при определяне на I/R критичната граница.

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

-- = Не се препоръчва изследване за чувствителност, понеже видът не е подходящ за лечение с лекарството.

Изолатите могат да бъдат съобщавани като резистентни 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 особено тежки инфекции. При необходимост, когато локалната резистентност е такава, че най-малкото при някои инфекции ползата от продукта е съмнителна, трябва да се търси експертно становище.

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

Видове, които обикновено са чувствителни

Грам-положителни аероби

Enterococcus faecalis[§]

Staphylococcus aureus (метицилин-чувствителни щамове)[£]

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

Streptococcus agalactiae (Група В)

Група на *Streptococcus milleri* (*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
Група на *Bacteroides fragilis*
Prevotella bivia
Prevotella disiens

Видове, при които придобитата резистентност може да представлява проблем

Грам-положителни аероби

Enterococcus faecium^{§†}

Грам-отрицателни аероби

Acinetobacter spp.
Burkholderia cepacia
Pseudomonas aeruginosa

Микроорганизми, за които е характерна унаследяемата резистентност

Грам-отрицателни аероби

Stenotrophomonas maltophilia
Legionella species

Други микроорганизми

Chlamydophila pneumoniae
Chlamydophila psittaci
Coxiella burnetii
Mycoplasma pneumoniae

[§]Видове, показващи естествена неопределена чувствителност

[¶]Всички метицилин-резистентни стафилококи са резистентни на меропенем.

[†]Резистентност $\geq 50\%$ в една или повече страни от ЕС.



Сап и мелиоидоза: употребата на меропенем при хора е въз основа на изследване а чувствителността на *Burkholderia mallei* и *Burkholderia pseudomallei in vitro*, както и на ограничени данни при хора. Относно лечението на сап и мелиоидоза, лекуващият лекар трябва да се отнесе към националните и/ или международните консенсусни документи.

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 280 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} приблизително 23, 49 и 115 µg/ml, като съответстващите стойности на AUC са 39,3; 62,3 и 153 µg.h/ml. След 5-минутна инфузия на 500 и 1000 mg, съответните стойности на C_{max} са 52 и 112 µg/ml. При многократно дозиране през 8 часа, при хора с нормална бъбречна функция не настъпва кумулиране на меропенем.

Изпитване при 12 пациента, на които е приложен меропенем в доза 1000 mg през 8 часа след операция за интраабдоминална инфекция, 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 течности и тъкани, включително бял дроб, бронхиален секрет, жлъчка, цереброспинална течност, женски полови органи, кожа, фасция, 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 човешката дихидропептидаза-I (DHP-I) и не се налага съвместното му приложение с инхибитор на DHP-I.

Елиминиране

Меропенем се екскретира главно непроменен през 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 2,4 пъти при пациенти с умерено бъбречно увреждане (CrCL 33-74 ml/min), 5 пъти при пациенти с тежко бъбречно 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 цървятен съп



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 при хемодиализа е приблизително 4 пъти по-висок от този при пациенти в анурия.

Чернодробна недостатъчност

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

Възрастни пациенти

Проведените при пациенти фармакокинетични изпитвания не показват значими фармакокинетични различия в сравнение със здрави доброволци с еквивалентна бъбречна функция. Популационният модел, изграден въз основа на данните от 79 пациенти с интраабдоминална инфекция или пневмония, показва зависимост на централния обем от теглото и на клирънса от креатининовия клирънс и възрастта.

Педиатрични пациенти

Фармакокинетиката при бебета и деца с инфекциозни заболявания при дози 10, 20 и 40 mg/kg показва стойности C_{max} близки до тези при възрастни при дози съответно 500, 1000 и 2000 mg. При всички деца, освен при най-малките (<6 месеца $t_{1/2}=1,6$ часа), сравнението показва фармакокинетично съответствие между дозите и полуживота сходно с наблюдаваното при възрастни. Средните стойности на клирънса на меропенем са били 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 в урината в рамките на 12 часа като меропенем и още 12% като метаболит. Концентрацията на меропенем в ЦСТ на деца с менингит е приблизително 20% от равновесната й плазмена концентрация, макар че интериндивидуалната вариабилност е значителна.

Фармакокинетиката на меропенем при новородени, при които 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“, направени въз основа на популационен 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 недоносените и 91% от доносените новородени.

Пациенти в старческа възраст

Фармакокинетичните проучвания при здрави доброволци в старческа възраст (65-80 години) показват намаляване на плазмения клирънс, корелиращо със свързаното с възрастта намаляване на креатининовия клирънс, както и по-слабо намаляване на нереналния клирънс. При пациенти в старческа възраст не се налага редукция на дозата, 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 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 в 7-дневно проучване.



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

LD₅₀ при гризачи след интравенозно приложение 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 на дози до 750 mg/kg при плъхове и на дози до 360 mg 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 при животни.

Единственият метаболит на меропенем показва сходен профил на токсичност при проучванията при 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 посочените в Точка 6.6.

6.3. Срок на годност

3 години

След разтваряне:

След разтваряне с вода за инжекции разтворът за интравенозна болус инжекция запазва стабилност за 3 часа при съхранение на стайна температура от 25°C и 12 часа при съхранение в хладилник при температура от 2 – 8°C.

След разтваряне с 0,9% натриев хлорид инфузионен разтвор разтворът за инфузия запазва стабилност за 3 часа при съхранение на стайна температура от 25°C и 24 часа при съхранение в хладилник при температура от 2 – 8°C.

След разтваряне с глюкоза разтворът за инфузия трябва да бъде използван веднага.

От микробиологична гледна точка, освен ако методът на отваряне/ приготвяне/ разтваряне изключва риск от микробиологична контаминация, продуктът трябва да се използва незабавно.

Ако не се използва незабавно, времето и условията за съхранение са отговорност на потребителя.



Приготвените разтвори не трябва да се замразяват.

6.4. Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5. Вид и съдържание на опаковката

Тип I прозрачни, стъклени флакони от 30 ml. Налични са опаковки с 1, 10, 25, 50 и 100 флакона.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне/и работа

Инжекция:

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

Изтеглете препоръчаното количество от стерилната „Вода за инжекции“ в спринцовката. Количеството течност, от което се нуждаете е дадено в следната таблица:

Доза Меропе	Количество „Вода за инжекции“, необходимо за разреждането
500 mg (милиграма)	10 ml (милилитра)
1 g (грам)	20 ml
1.5 g	30 ml
2 g	40 ml

Инфузия:

За интравенозна инфузия Меропе трябва да бъде разтворен с 0,9% разтвор на натриев хлорид или 5% разтвор на глюкоза за инфузия.

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

Всеки флакон е за еднократна употреба.

По време на разтварянето и приложението трябва да се спазват стандартни асептични техники.

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Medochemie Ltd., 1-10 Constantinoupoleos str., 3011 Limassol, Кипър

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Reg. №: 20130119

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



Дата на първо разрешаване: 20 март 2013 г.
Дата на последно подновяване: 07 март 2018 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА
09/2020

