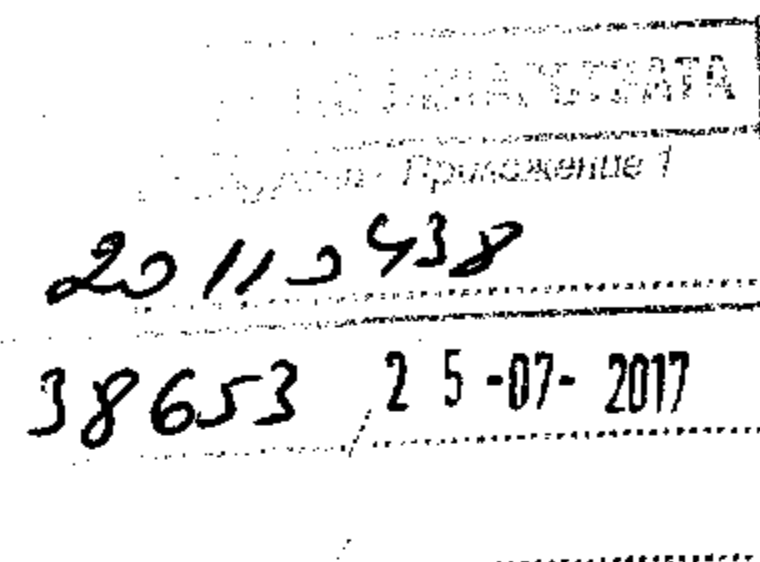


КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Меропенем-Чайкафарма 1 g прах за инжекционен/инфузионен разтвор

Meropenem-Tchaikapharma 1 g powder for solution for injection/infusion



2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

При разтваряне с 20 ml стерилна вода за инжекции, всеки милилитър съдържа 50 mg меропенем.

Помощни вещества:

Всеки флакон от 1 g съдържа 208 mg натриев карбонат, който е еквивалентен на приблизително 3,9 mEq натрий (приблизително 90 mg).

За пълния списък на помощните вещества, вижте т.6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за инжекционен/инфузионен разтвор.

Бял до светло жълт кристален прах.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

Меропенем-Чайкафарма 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.

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

Меропенем-Чайкафарма може да се използва за лечение на неутропенични пациенти с фебрилитет, за който се смята, че се дължи на бактериална инфекция.

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

4.2. Дозировка и начин на приложение

В дадените по-долу таблици са представени общи препоръки за дозирането.

Дозата на меропенем и продължителността на лечението трябва да бъдат съобразени с типа инфекция, включително нейната тежест и клинично повлияване.



Лечението в доза до 2 g три пъти дневно при възрастни и подрастващи и доза от 40 mg/kg три пъти дневно при деца може да бъде особено подходящо при някои типове инфекции, например инфекции, причинени от по-слабо чувствителни бактерии, като *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* или *Acinetobacter spp.*, или много тежки инфекции.

При лечение на пациенти с бъбречна недостатъчност е необходима преоценка на дозата (вж. 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 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

Меропенем обикновено се прилага като интравенозна инфузия с продължителност приблизително 15 до 30 минути (вж. точки 6.2, 6.3 и 6.6)

Доза до 1 g може да се приложи и интравенозно болус за около 5 минути. Налице са ограничени данни за безопасността, подкрепящи приложение като интравенозна болус инжекция на доза от 2 g при възрастни.

Пациенти с бъбречно увреждане

Дозата трябва да се коригира при пациенти с креатининов клирънс под 51 ml/min, както е показано на таблицата по-долу. Данните в подкрепа на прилагането на тези корекции за дозова единица от 2 g са ограничени.

Креатининов клирънс (ml/min)	Доза (на база „единици“ в дозова граница от 500 mg, 1 g или 2 g, вж. таблицата по-горе)	Интервал
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.

Ако е необходимо непрекъснато лечение с меропенем, препоръчва се единицата доза (на базата на типа и тежестта на инфекцията) да се въвежда след завършване на процедурата по хемодиализата, за да се възстановят терапевтично ефективните плазмени концентрации.

Няма опит с приложението на меропенем при пациенти на перитонеална диализа.



Пациенти с чернодробно увреждане

При пациенти с чернодробно увреждане не е необходима корекция на дозата (вж. точка 4.4)

Дозиране при пациенти в старческа възраст

При пациенти в старческа възраст с нормална бъбречна функция или креатининов клирънс над 50 ml/ min не е необходима корекция на дозата.

Педиатрична популация

Деца под 3-месечна възраст

Ефикасността и безопасността при деца под 3-месечна възраст не са установени и не е уточнен оптималният дозов режим. Все пак, ограничени фармакокинетични данни говорят, че 20 mg/kg през 8 часа може да бъде подходяща дозировка (вж. точка 5.2)

Деца на възраст от 3 месеца до 11 години и с телесна маса до 50 kg

Препоръчителните дозови режими са дадени в таблицата:

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 кистозна 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 тегло над 50 kg

Да се прилага в дозата за възрастни.

Липсва опит при деца с бъбречно увреждане.

Обикновено меропенем се прилага като интравенозна инфузия с продължителност приблизително 15 до 30 минути (вж. точки 6.2, 6.3 и 6.6). Меропенем в дози до 20 mg/kg може да се приложи и интравенозно болусно за около 5 минути. Данните за безопасността, подкрепящи интравенозното болусно приложение на доза от 40 mg/kg при деца са ограничени.

За указания относно разтварянето и 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 който и да е друг антибактериален препарат от групата на карбапенемите.

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



4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

При избора на меропенем за лечение при всеки отделен пациент трябва да се съобрази уместността на използването на антибактериален препарат от групата на карбапенемите, преценена въз основа на фактори като тежестта на инфекцията, резистентността към други подходящи антибактериални препарати 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. На лекарите, предписващи лекарството, се препоръчват да вземат под внимание 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 с анамнеза за реакции на свръхчувствителност към карбапенеми, пеницилинови или други бета-лактамни антибиотици, може да са свръхчувствителни и към меропенем. Преди започване на лечение с меропенем трябва да се направи внимателно проучване за минали реакции на свръхчувствителност към бета-лактамни антибиотици.

При настъпване на тежки алергични реакции употребата на лекарствения продукт трябва да се прекрати и да се предприемат подходящи мерки.

Антибиотичен колит

При приложение на почти всички антибактериални средства, включително и меропенем, има съобщения за развитие на антибиотичен колит и псевдомембразен колит, които могат да варират по тежест от леки до животозастрашаващи. Поради това е важно да се обсъди тази диагноза при пациентите, развили диария по време на или след приложение на меропенем (вж. точка 4.8). Трябва да се обсъди прекратяването на лечението с меропенем и започването на специфично лечение за *Clostridium difficile*. Не трябва да се прилагат лекарствени средства, потискащи перисталтиката.

Гърчове

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

Проследяване на чернодробната функция

Чернодробната функция трябва да се следи стриктно по време на лечението с меропенем поради риска от развитие и хепатотоксичност (нарушена чернодробна функция с холестаза и цитолиза) (вж. 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 (вж. 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 едновременното приложение на меропенем с валпроева киселина/натриев валпроат/валпромид (вж. точка 4.5)



Мерпенем съдържа натрий

Меропенем-Чайкафарма 1 g съдържа приблизително 3,9 mEq натрий за доза от 1 g, което трябва да бъде взето под внимание при пациенти, които са на диета с контролиран прием на натрий.

Педиатрична популация

Не са установени ефективността и поносимостта при кърмачета под 3-месечна възраст. Поради това Меропенем-Чайкафарма не се препоръчва за употреба под тази възраст. Няма опит с деца с променена бъбречна или чернодробна функция.

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-Чайкафарма за активна тубулна секреция и по този начин инхибира екскрецията на меропенем с урината, като в резултат на това елиминационният полуживот и плазмената концентрация на меропенем нарастват.

При едновременното приложение на пробенецид и меропенем е необходимо да се подхожда с повишено внимание.

Не е проучван потенциалният ефект на меропенем върху свързването с протеините или върху метаболизма на други лекарствени продукти.

Въпреки това, свързването с протеините е толкова слабо, че могат да се очакват взаимодействия с други съединения на базата на този механизъм.

При съвместно приложение на карбапенеми и валпроева киселина, има съобщения за понижаване на серумната концентрация на валпроевата киселина с около 60-100% в рамките на около 2 дни. Поради внезапното начало и степента на понижаване на нивата, се счита, че едновременното приложение на валпроева киселина/натриев валпроат/валпромид и вещества от групата на карбапенемите не се поддава на контрол и поради тази причина трябва да се избягва (вж. точка 4.4).

Перорални антикоагуланти

Едновременното приложение на антибиотици с варфарин може да потенцира 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 препарати. 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 съвместно 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. По отношение на репродуктивната токсичност, проучванията при животни не показват пряко или непряко вредно въздействие (вж. точка 5.3).

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

Кърмене

Не е известно дали меропенем се излъчва в човешкото мляко. Меропенем се установява в много малки концентрации в млякото при животни. Като се вземат предвид ползите от



лечението за жената, трябва да се вземе решение дали да се спре кърменето, или да се спре/да не се започне лечението с меропенем.

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.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила за безопасност

При преглед на 4872 пациенти с 5026 терапевтични експозиции с меропенем, най-често съобщавани 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 таблица 1 всички нежелани реакции са изброени в зависимост от системо-органния клас и по честота: много чести (> 1/10), чести (> 1/100, но < 1/10), нечести (> 1/1000, но < 1/100), редки (> 1/10 000, но < 1/1000) и много редки (> 1/10 000). Групираните при всяка честота нежелани лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред на тяхната сериозност.

Таблица 1

Системо-органен клас	Честота	Събитие
Инфекции и паразитози	Нечести	Орална и вагинална кандидоза
Нарушения на кръвта и лимфната система	Чести Нечести	Тромбоцитопения Еозинофилия, тромбоцитопения, левкопения, неутропения агранулоцитоза, хемолитична анемия.
Нарушения на имунната система	Нечести	Ангиноедем, анафилаксия (вж. точки 4.3 и 4.4)
Нарушения на нервната система	Чести Нечести Редки	Главоболие Парестезии Гърчове (вж. точка 4.4)
Стомашно-чревни нарушения	Чести Нечести	Диария, повръщане, гадене, болка в корема Антибиотичен колит (вж.точка 4.4)
Хепатобилиарни нарушения	Чести Нечести	Повишаване на трансаминазите, алкалната фосфатаза и лактатдехидрогеназа в серума. Повишаване на серумния билирубин
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести Нечести С неизвестна честота	Обриви, пруритус Уртикария Токсична епидермална некролиза, синдром на Stevens Johnson, еритема мултиформе. Лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми(DRESS синдром)
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Нечести	Повишаване на серумния креатинин, повишаване на серумната урея
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Чести Нечести	Възпаление, болка Тромбофлебит Болка на мястото на инжектиране

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани лекарствени реакции след разрешаване на 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 на Изпълнителната агенция по лекарствата.

Контакти:

Изпълнителна агенция по лекарствата.

ул. „Дамян Груев” № 8

1303 София, България

Тел.: +35 928903417

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. Ограничен постмаркетингов опит показва, че ако след предозиране се развият нежелани реакции, то те съответстват на профила на нежеланите реакции, описан в точка 4.8. Обикновено са леки и отшумяват след прекратяване на приложението или при редукция 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 препарати за системно приложение, карбапенеми, други бета-лактамни антибиотици.

ATC код: J01DH 02.

Механизъм на действие

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

Фармакокинетична/фармакодинамична (PK/PD) зависимост

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

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 компонентни на ефлукс-помпата, и (4) продукция на бета-лактамази, които 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 препарати, 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 граници на EUCAST за MIC, за меропенем (11.02.2013г., версия 3.1)

Микроорганизъм	Чувствителен (S) (mg/L)	Резистентен (R) (mg/L)
Enterobacteriaceae	≤ 2	> 8
Pseudomonas spp.	≤ 2	> 8
Acinetobacter	≤ 2	> 8
Streptococcus групи A, B, C и G	Забележка 6	Забележка 6
Streptococcus pneumoniae ¹	≤ 2	> 2
Streptococci viridans ²	≤ 2	> 2
Enterococcus spp.	--	--
Staphylococcus spp.	Забележка 3	Забележка 3
Haemophilus influenzae ^{1,2} и Moraxella catarrhalis ²	≤ 2	> 2
Neisseria meningitidis ^{2,4}	$\leq 0,25$	$> 0,25$
Грам-положителни анаероби с изключение на Clostridium difficile	≤ 2	> 8
Грам-отрицателни анаероби	≤ 2	> 8
Listeria monocytogenes	$\leq 0,25$	$> 0,25$
Видово неспецифични критични граници ⁵	≤ 2	> 8

¹ Критичните граници на меропенем при менингит, причинен от Streptococcus pneumonia и Haemophilus influenzae, са 0,25 mg/L (чувствителни) и 1 mg/L (резистентни).

² Изолатите със стойности на MIC над критичната граница за чувствителност са или много редки, или все още няма съобщения за такива. Изолирането и изследването за антимикробна чувствителност на всеки 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 MIC над приетите към момента стойности на критични граници за резистентност, тези изолати трябва да бъдат съобщавани като резистентни.

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

⁴ Критичните граници се отнасят само за случаите на менингит.

⁵ 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. 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 A, B, C и G към бета-лактами се съди по чувствителността им към пеницилин.

- = Не се препоръчва изследване за чувствителност, понеже видът е неподходящ за лечението с медикамента

Изолатите могат да се съобщават като резистентни без предварително изследване



За определени видове честотата на придобитата резистентност може да варира географски и с 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 препаратите е съмнителна, трябва да се търси експертно становище.

Изброените по-долу патогени са посочени въз основа на клиничния опит и терапевтичните препоръки.

Видове, които обикновено са чувствителни

Грам-положителни аероби:

Enterococcus faecalis^s

Staphylococcus aureus (метицилин-чувствителни щамове)^t

Staphylococcus spp. (метицилин-чувствителни щамове), включително *Staphylococcus epidermidis*

Streptococcus agalactiae (Група B)

Група на *Streptococcus milleri* (*S. anginosus*, *S. Constellatus* и *S. intermedius*)

Streptococcus pneumoniae

Streptococcus pyogenes (Група A)

Грам-отрицателни аероби

Citrobacter freundii

Citrobacter koseri

Enterobacter aerogenes

Enterobacter cloacae

Escherichia coli

Haemophilus influenzae

Klebsiella oxytoca

Klebsiella pneumoniae

Morganella morganii

Neisseria meningitidis

Proteus vulgaris

Serratia marcescens

Грам-положителни анаероби

Clostridium perfringens

Peptoniphilus asaccharolyticus

Peptostreptococcus spp. (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*st

Грам-отрицателни аероби

Acinetobacter spp.

Burkholderia cepacia

Pseudomonas aeruginosa



Микроорганизми, за които е характерна унаследяемата резистентност

Грам-отрицателни аероби
Stenotrophomonas maltophilia
Legionella spp.

Други микроорганизми

Chlamydophila pneumoniae
Chlamydophila psittaci
Coxiella burnetii
Mycoplasma pneumonia

[§] Видове, показващи естествена неопределен 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 на 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

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

Изпитване при 12 пациенти, 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) фармакокинетиката му е биекспоненциална, но това е много по-слабо изразено след 30-минутна инфузия. Установено е добро проникване на меропенем в различни телесни течности и тъкани, включително бял дроб, бронхиален секрет, жлъчка, цереброспинална течност, женски полови органи, кожа, фасция, мускули и перитонеален ексудат.

Метаболизъм

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 дехидропептидаза-I (DHP-I) и не се налага съвместно му приложение с инхибитор 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 открива в урината под формата на микробиологично неактивния 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.



Бъбречната 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 пръстен също се повишава значително. При пациенти с умерено и тежко бъбречно увреждане се препоръчва корекция на дозата (вж.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 пациент 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 телото, креатининовия клирънс и възрастта.

Педиатрични пациенти

Фармакокинетиката при бебета и деца с инфекциозни заболявания при дози 10, 20 и 40 mg показва стойности на C_{max} , близки до тези при възрастни, при дози съответно 500, 100 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 с 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 ѝ 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 изпитвания при здрави доброволци в старческа възраст (65-89 години) показват намаляване на плазмения клирънс, корелиращо със свързано с възрастта понижаване 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 (вж. т. 4.2).



5.3. Предклинични данни за безопасност

Изпитванията при 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.

При интравенозно приложение при гризачи LD₅₀ е над 2000 mg/kg.

При изпитвания 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, в изпитванията на дози до 750 mg/kg при плъхове, и на дози до 360 mg/kg при маймуни.

В предварително изпитване при маймуни има данни за повишена честота на аборти при доза 500 mg/kg.

При подрастващи животни няма данни за повишена чувствителност към меропенем в сравнение с възрастни животни.

В изпитванията при животни интравенозният препарат се понася добре.

В проучванията при животни единственият метаболит на меропенем показва сходен профил на токсичност.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Меропенем-Чайкафарма съдържа безводен натриев карбонат като помощно вещество.

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

4 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/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.

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 глюкоза за инфузия до крайна концентрация от 1 до 20 mg/ml. Доказано е, че готовият разтвор за интравенозна инфузия, приготвен чрез използване на 0,9% разтвор на натриев хлорид, е химически и физически стабилен в продължение на 3 часа при температура до 25°C или 24 часа при хладилни условия (2-8°C).

От микробиологична гледна точка, освен ако методът за 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.

Разтворът на продукта приготвен с 5% разтвор на глюкоза трябва да се използва незабавно.

Приготвените разтвори не трябва да се замразяват.

6.4. Специални условия на съхранение

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

Приготвеният разтвор да не се замразява.

6.5. Вид и съдържание на опаковката

Меропенем-Чайкафарма 1 g прах за инжекционен/инфузионен разтвор: всяка картонена кутия съдържа 1 или 10 стъклени флакона (тип I), затворени с каучукова запушалка и запечатани с алуминиева капачка.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Инжекции

Меропенем, използван за болус интравенозно инжектиране, трябва да се разтваря в стерилна вода за инжекции.

Продуктът трябва да се провери визуално за наличие на частици, увреждане на флакона или промяна на цвета преди приложение. Изхвърлете продуктът, ако се наблюдават такива дефекти.

Инфузия

За интравенозна инфузия меропенем флакони могат да бъдат разтворени директно в 0,9% разтвор на натриев хлорид или 5% разтвор на глюкоза за инфузия.

Всеки флакон е за еднократна употреба.

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



Преди приложение разтворът трябва да се разклати.

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

“Чайкафарма Висококачествените Лекарства” АД
бул. Г. М. Димитров № 1,
гр. София 1172, България
тел.: + 359 2 962 54 54
факс: + 359 2 9603 703
e-mail: info@tchaikapharma.com

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рег. номер: 20110438

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

Дата на първо разрешаване: 25.07.2011 г.
Дата на последно подновяване: 30.11.2016 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Май, 2017

