

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рев. №	20220190/191
Разрешение №	B6/MK/Mp-593/19-20
Одобрение №	24-06-2022

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Меропенем Енекси 500 mg прах за инжекционен/инфузионен разтвор
 Meropenem Enexi 500 mg powder for solution for injection/infusion

Меропенем Енекси 1 g прах за инжекционен/инфузионен разтвор
 Meropenem Enexi 1 g powder for solution for injection/infusion

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Меропенем Енекси 500 mg прах за инжекционен/инфузионен разтвор

Всеки флакон съдържа меропенем трихидрат, еквивалентен на 500 mg безводен меропенем.

Меропенем Енекси 1 g прах за инжекционен/инфузионен разтвор

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

Помощни вещества с известно действие:

Всеки флакон от 500 mg съдържа 104 mg натриев карбонат, което е приблизително 2 mEq натрий (приблизително 45,1 mg).

Всеки флакон от 1 g съдържа 208 mg натриев карбонат, което е приблизително 4 mEq натрий (приблизително 90,2 mg).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за инжекционен или инфузионен разтвор.
 Бял до бледо жълт кристален прах.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

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

- Тежка пневмония, включително болнична и свързана с вентилация.
- Бронхо-белодробни инфекции при кистозна фиброза
- Усложнени инфекции на пикочните пътища
- Усложнени интраабдоминални инфекции
- Интра- и следродилни инфекции
- Усложнени инфекции на кожата и меките тъкани
- Остър бактериален менингит

Меропенем Енекси може да се използва за лечение на пациенти с неутропения с треска, за която се предполага, че се дължи на бактериална инфекция.

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



Трябва да се вземат предвид официалните насоки за подходяща употреба на антибактериални средства.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Таблиците по-долу предоставят общи препоръки за дозиране.

Прилаганата доза меропенем и продължителността на лечението трябва да вземат предвид вида на инфекцията, която ще се лекува, включително нейната тежест и клиничния отговор.

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

Необходима е допълнителна преоценка на дозирането при лечение на пациенти с бъбречна недостатъчност (вж. по-долу).

Възрастни и юноши

Инфекция	Доза, която се прилага на всеки 8 часа
Тежка пневмония включително болнична и свързана с вентилация.	500 mg или 1 g
Бронхо-белодробни инфекции при кистозна фиброза	2 g
Усложнени инфекции на пикочните пътища	500 mg или 1 g
Усложнени интраабдоминални инфекции	500 mg или 1 g
Интра- и следродилни инфекции	500 mg или 1 g
Усложнени инфекции на кожата и меките тъкани	500 mg или 1 g
Остър бактериален менингит	2 g
Лечение на фебрилни пациенти с неутропения	1 g

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

Алтернативно дози до 1 g могат да се прилагат и интравенозно болус за около 5 минути. Налице са ограничени налични данни за безопасност в подкрепа на прилагането на доза от 2 g при възрастни като интравенозна болусна инжекция.

Бъбречна недостатъчност

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



Креатининов клирънс (ml/min)	Доза (въз основа на дозови единици, вариращи от 500 mg или 1 g или 2 g, вижте таблицата по-горе)	Интервал
26-50	една единица	на всеки 12 часа
10-25	половин единица	на всеки 12 часа
<10	половин единица	на всеки 24 часа

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

Няма установени препоръки за дозиране за пациенти, подложени на перитонеална диализа.

Чернодробно увреждане

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

Доза при пациенти в старческа възраст

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

Педиатрична популация

Деца под 3 месечна възраст

Безопасността и ефикасността на меропенем при деца под 3-месечна възраст не са установени и оптималният дозов режим не е установен. Въпреки това ограничените фармакокинетични данни предполагат, че 20 mg/kg на всеки 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 показани в таблицата по-долу:

Инфекция	Доза, която се прилага на всеки 8 часа
Тежка пневмония, включително болнична и свързана с вентилация	10 или 20 mg/kg
Бронхо-белодробни 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 дозата за възрастни.

Липсва опит при деца с бъбречно увреждане.



Начин на приложение

Меропенем Енекси обикновено се прилага чрез интравенозна инфузия за приблизително 15 до 30 минути (вж. точки 6.2, 6.3 и 6.6). Алтернативно, дози меропенем до 20 mg/kg могат да се прилагат като интравенозен болус за приблизително 5 минути. Има ограничени налични данни за безопасността, подкрепящи интравенозното болусно приложение на доза от 40 mg/kg при деца. За инструкции относно разтварянето на лекарствения продукт преди приложение вж. 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 да е друг антибактериален препарат от групата на бета-лактамите (напр. пеницилини или цефалоспорини).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

При избора на меропенем за лечение на отделен пациент трябва да вземе предвид умесността на използването на антибактериален препарат от групата на карбапенемите въз основа на фактори като тежестта на инфекцията, резистентността към други подходящи антибактериални препарати и риска от селектиране на резистентни на карбапенем бактерии.

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

Резистентността към пенемии на *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter* spp. варира в рамките на Европейския съюз. На лекарите, предписващи лекарството, се препоръчва да вземат предвид местната преобладаваща резистентност на тези бактерии към пенемии.

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).

Пациентите с анамнеза за свръхчувствителност към карбапенемии, пеницилини или други бета-лактамни антибиотици, може да са свръхчувствителни и към меропенем. Преди започване на терапия с меропенем трябва да се направи внимателно проучване относно предишни реакции на свръхчувствителност към бета-лактамни антибиотици.

Ако възникне тежка алергична реакция, употребата на лекарството трябва да се преустанови и да се вземат подходящи мерки.

Тежки кожни нежелани реакции (ТКНР), като синдром на Stevens-Johnson (Stevens-Johnson синдроме, SJS), токсична епидермална некролиза (ТЕН), лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS), еритема мултиформе (ЕМ) и остра генерализирана екзантематозна пустулоза (ОГЕП) са съобщавани 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 приложение на почти всички антибактериални средства, включително и меропенем, има съобщения за развитие на антибиотичен колит и псевдомембранозен колит, които могат да



варира по тежест от леки до животозастрашаващи. Поради това е важно да се има предвид тази диагноза при пациенти, които са развили диария по време на или след прилагането на меропенем (вж. точка 4.8). Трябва да се обсъди прекратяването на лечението с меропенем и започването на специфично лечение за *Clostridioides difficile*. Не трябва да се прилагат лекарствени средства, потискащи перисталтиката.

Гърчове

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

Проследяване на чернодробната функция

Чернодробната функция трябва да се следи внимателно по време на лечението с меропенем поради риска от развитие на хепатоксичност (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 антиглобулин 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 едновременната употреба на меропенем и валпроева киселина/натриев валпроат/валпромид (вж. точка 4.5).

Меропенем Енекси, прах за инжекционен/инфузионен разтвор, съдържа натрий.

Меропенем Енекси 500 mg: Този лекарствен продукт съдържа 45,1 mg натрий на 500 mg, което се равнява на 2,25% от препоръчания от СЗО максимален дневен прием от 2 g натрий за възрастен.

Меропенем Енекси 1 g: Този лекарствен продукт съдържа 90,2 mg натрий на 1 g, което се равнява на 4,50% от препоръчания от СЗО максимален дневен прием от 2 g натрий за възрастен.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани специфични проучвания за взаимодействието на лекарствени продукти, различни от пробенецид.

Пробенецид се конкурира с меропенем за активна тубулна секреция и по този начин инхибира бъбречната екскреция на меропенем с урината, като в резултат на това елиминационният полуживот и плазмената концентрация на меропенем нарастват. Необходимо е повишено внимание, ако пробенецид се прилага едновременно с меропенем.

Потенциалният ефект на меропенем върху свързването с протеините на други лекарствени продукти или метаболизма не е проучван. Въпреки това протеиновото свързване е толкова ниско, че не 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 два дни.

Поради бързото настъпване и голямото понижаване 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 (вж. точка 4.4).



Перорални антикоагуланти

Едновременното приложение на антибиотици с варфарин може да засили антикоагулантния му ефект. Има много съобщения за потенциране на антикоагулантния ефект на антикоагуланти, включително и на варфарин, при пациенти, които едновременно получават антибактериални средства. Рискът може да варира в зависимост от основната инфекция, възрастта и общото състояние на пациента, така че приносът на антибиотика към повишаването на INR (международното стандартизирано съотношение) е труден за оценка. Препоръчва се INR да се контролира често по време на и скоро след едновременното приложение на антибиотици с перорален антикоагулант.

Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействия са провеждани само при възрастни.

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

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

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

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

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

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

Табличен риск от нежелани реакции

В таблицата по-долу всички нежелани реакции са изброени в зависимост от системно-органичния клас и по честота: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$); много редки ($< 1/10\ 000$). 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	тромбоцитемия
	Нечести	еозинофилия, тромбоцитопения, левкопения, неутропения, агранулоцитоза, хемолитична анемия
Нарушения на имунната система	Нечести	ангиоедем, анафилаксия (вж. точки 4.3 и 4.4)
Психични разстройства Нарушения на нервната система	Редки	делириум
	Чести	главоболие
	Нечести	парестезия
	Редки	гърчове (вжте точка 4.4)
Стомашно-чревни нарушения	Чести	диария, повръщане, гадене, коремна болка
	Нечести	антибиотичен колит (вж. точка 4.4)
Хепато-билиарни нарушения	Чести	повишаване на трансминазите, повишена алкална фосфатаза в кръвта, повишена лактат дехидрогеназа в серума.
	Нечести	повишаване на серумния билирубин
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	обрив, пруритус
	Нечести	уртикария, токсична епидермална некролиза, синдром на Stevens-Johnson, еритема мултиформе (вж. точка 4.4).
	Неизвестно	лекарствени реакции с еозинофилия и системни симптоми (синдром DRESS), остра генерализирана екзантематозна пустулоза (вж. точка 4.4).
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Нечести	повишен серумния креатинин, повишена серумна урея
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Чести	възпаление, болка
	Нечести	тромбофлебит, болка на мястото на инжектиране

Педиатрична популация

Меропенем е лицензиран за деца над 3-месечна възраст. 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:

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. 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 отзвучават след прекратяване на приложението или редукция на дозата. Може да се вземе 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.
АТС код: J01DH02

Механизъм на действие

Меропенем осъществява своята бактерицидна активност чрез инхибиране на синтеза на бактериална клетъчна стена при грам-положителни и грам-отрицателни бактерии чрез свързване с пеницилин-свързващи протеини (ПСП).

Фармакокинетично/фармакодинамична (PK/PD) зависимост (ФК/ФД)

Подобно на останалите бета-лактамни антибактериални препарати, 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). 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 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 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 критични граници на EUCAST за MIC, за меропенем (01.01.2020 г., версия: 10.0)

Организъм	Чувствителен (S) (mg/l)	Резистентен (R) (mg/l)
<i>Enterobacterales</i>	≤ 2	> 8
Видове <i>Pseudomonas</i>	≤ 2	> 8
Видове <i>Acinetobacter</i>	≤ 2	> 8
Група на <i>Streptococcus</i> A, B, C и G	забележка 5	забележка 5
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹	≤ 2	> 2
<i>Streptococci</i> от група <i>Viridans</i> 2	≤ 2	> 2
Видове <i>Staphylococcus</i>	забележка 3	забележка 3
<i>Haemophilus influenzae</i> ¹ 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>Clostridioides difficile</i>	≤ 2	> 8
Грам-отрицателни анаероби	≤ 2	> 8
<i>Listeria monocytogenes</i>	≤ 0,25	> 0,25
Критични граници, които не са свързани с видове	≤ 2	> 8
<i>Kingella kingae</i>	≤ 0,03	> 0,03
Видове <i>Enterococcus</i>	--	--
<i>Aerococcus sanguinicola</i> и <i>urinae</i>	≤ 0,25	> 0,25
<i>Burkholderia pseudomallei</i>	≤ 2	> 2

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

² Нечувствителни изолати са редки или все още не са докладвани. Резултатът от идентификацията и теста за антимикробна чувствителност на всеки такъв изолат трябва да бъде потвърден и изолатът да бъде изпратен в референтна лаборатория.

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

⁴ Критичните граници се отнасят само за случаите на менингит.

⁵ Чувствителността на групи *streptococcus* A, B, C и G към карбапенеми се извежда от чувствителността към бензилпеницилин.



Разпространението на придобитата резистентност може да варира географски и във времето за избрани видове и е желателна локална информация за резистентност, особено при лечение на тежки инфекции. Ако е необходимо, трябва да се потърси експертен съвет, когато локалното разпространение на резистентност е такова, че ползата от препаратите при поне някои видове инфекции е съмнителна.

Следващата таблица на изброените патогени е извлечена от клиничния опит и терапевтичните насоки.

Видове, които обикновено са чувствителни

Грам-положителни аероби

Enterococcus faecalis§

Staphylococcus aureus (метицилин-чувствителни щамове)£

Видове *Staphylococcus* (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

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

Грам-отрицателни анаероби

Bacteroides caccae

Група *Bacteroides fragilis*

Prevotella bivia

Prevotella disiens



Видове, за които придобитата резистентност може да бъде проблем

Грам-положителни аероби

Enterococcus faecium \$ †

Грам-отрицателни аероби

Вид *Acinetobacter*

Burkholderia cepacia

Pseudomonas aeruginosa

Организми, за които е характерна унаследяемата резистентност

Грам-отрицателни аероби

Stenotrophomonas maltophilia

Видове *Legionella*

Други микроорганизми

Chlamydophila pneumoniae

Chlamydophila psittaci

Coxiella burnetii

Mycoplasma pneumoniae

\$ Видове, показващи естествена неопределена чувствителност

£ Всички метицилин-резистентни стафилококи са резистентни на меропенем

† Степен на резистентност $\geq 50\%$ в една или повече страни от ЕС.

Сап и мелиоидоза: Употребата на меропенем при хора се основава на *in vitro* *B. mallei* и *B. pseudomallei* данни за чувствителността, 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 дози от 500, 1000 и 2000 mg, инфузирани в продължение на 30 минути, дават средни стойности на C_{max} от приблизително 23, 49 и 115 $\mu\text{g/ml}$, като съответстващите стойности на AUC са 39,3, 62,3 и 153 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. След 5-минутна инфузия стойностите на C_{max} са съответно 52 и 112 $\mu\text{g/ml}$ след дози от 500 и съответно 1000 mg. Когато се прилагат многократни дози на всеки 8 часа на лица 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 операцията за интраабдоминални инфекции, показва сравними C_{max} и полуживот с тези при здрави хора, но по-голям обем на разпределение - 27 l.

Разпределение

Средното свързване на меропенем с плазмените протеини е приблизително 2% и не зависи от концентрацията му. След бързо приложение (5 минути или по-малко) фармакокинетиката му е биекспоненциална, но това е много по-слабо изразено след 30-минутна инфузия. Установено е добро проникване на меропенем в различни телесни течности и тъкани, включително бял дроб, бронхиален секрет, жлъчка, цереброспинална течност, женски полови органи, кожа, 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 дехидропептидаза-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 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.

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 участници (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 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 пациента с интраабдоминална инфекция или пневмония, показва зависимост на централния обем от телото, и на клирънса от креатининовия клирънс и възрастта.

Педиатрична популация

Фармакокинетиката при бебета и деца с инфекциозни заболявания при дози 10, 20 и 40 mg/kg показва стойности на 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 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 цереброспинална течност на деца с менингит е приблизително 20% от равновесната ѝ плазмена концентрация, въпреки 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 популяционен фармакокинетичен модел, показват, че приложението на меропенем в дозировка 20 mg/kg през 8 часа води до достигане на $60\%T > MIC$ за *P. aeruginosa* при 95% от недоносените и 91% от доносените новородени.

Пациенти в напреднала възраст

Фармакокинетичните изпитвания 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 (вж. точка 4.2).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Проучванията 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 LD50 на меропенем при гризачи 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.

При подрастващи животни няма данни за повишена чувствителност към меропенем в сравнение с възрастни животни. В изпитванията при животни интравенозният препарат се понася добре.

Единственият метаболит на меропенем има подобен профил на токсичност при проучвания при животни.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Безводен натриев карбонат

6.2 Несъвместимости

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



6.3 Срок на годност

2 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 под 25°C или 12 часа в хладилник при температура под 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 декстроза 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 под 25°C или 24 часа в хладилник при температура под 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 декстроза, трябва да се използва незабавно.

Приготвените разтвори не трябва да се замразяват.

6.4 Специални предпазни мерки при съхранение

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

6.5 Естество и съдържание на контейнера

Меропенем Енекси 500 mg прах за инжекционен/инфузионен разтвор

Бял до бледо жълт кристален прах в 10 ml стъклен флакон, тип II, със запушалка (сиви бутилови гумени запушалки).

Меропенем Енекси 1 g прах за инжекционен/инфузионен разтвор

Бял до бледо жълт кристален прах в 20 ml стъклен флакон, тип II, със запушалка (сиви бутилови гумени запушалки).

Лекарственият продукт се предлага в опаковки от 10 флакона.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и друга работа

Инжекция

Меропенем Енекси, който ще се използва за болусно интравенозно инжектиране, трябва да се приготви със стерилна вода за инжекции.



Инфузия

За интравенозна инфузия флаконите на Меропенем Енекси могат да бъдат директно приготвени с 0,9% натриев хлорид или 5% разтвори на декстроза за инфузия.

Всеки флакон е само за еднократна употреба.

За приготвяне и приложение на разтвора трябва да се използват стандартни асептични техники.

Разтворът трябва да се разклати преди употреба.

Всеки неизползван продукт или отпадъчни материали трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

Всеки остатъчен разтвор от антибиотик, както и всички материали, които са били използвани за приложение, трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА

„Трайв Фарма“ ЕООД
ул. „Николай Хайтов“ № 12, ет. 5, офис 19
1113 гр. София,
България

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рег. №:

9. ДАТА НА ПЪРВОТО РАЗРЕШЕНИЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО

Дата на първо разрешаване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

04/2022

