

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	9600354
Разрешение №	9153 / 25.03.2010
Одобрение №	/

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

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

Meropenem 1 g powder for injection/infusion.

Меропенем 1 g прах за инжекционен/инфузионен разтвор.

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Meropenem 500 mg.

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

Meropenem 1 g

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

Помощни вещества:

Всеки флакон от 500 mg съдържа 104 mg натриев карбонат, който е еквивалентен на приблизително 2,0 mEq натрий (приблизително 45 mg).

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 или инфузионен разтвор.

Бял до светложълт прах.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

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

- Пневмония, включително придобита в обществото пневмония и нозокомиална пневмония;
- 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.

Meropenem 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 антибиотици.

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, както и с клиничния отговор.

Лечението в 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, като например нозокомиални инфекции, причинени от *Pseudomonas aeruginosa* или *Acinetobacter spp.*

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
Пневмония, включително придобита в обществото пневмония и нозокомиална пневмония	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 пациенти с фебрилна 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).

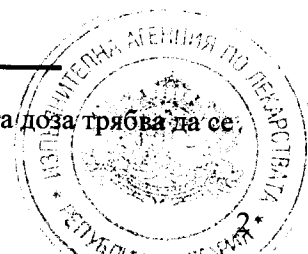
Доза до 1 g може да се приложи и интравенозно болус за около 5 минути. Налице са ограничени данни за безопасността, подкрепящи болусното приложение на доза от 2 g при възрастни.

Бъбречно увреждане

При възрастни и юноши с креатининов клирънс под 51 ml/min дозата трябва да се коригира, както е показано по-долу. Данните в подкрепа на прилагането на тези корекции за дозова единица от 2 g са ограничени.

Креатининов клирънс (ml/min)	Доза (въз основа на дозови "единици", вариращи от 500 mg до 1 g или 2 g – вж. таблицата по-горе)	Интервал
26-50	Една дозова единица	На 12 часа
10-25	Половин дозова единица	На 12 часа
<10	Половин дозова единица	На 24 часа

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



Не са уточнени препоръки за дозировката при пациенти на перитонеална диализа.

Чернодробно увреждане

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

Доза 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 дават основание да се смята, че уместната дозировка може би е 20 mg/kg през 8 часа (вж. точка 5.2).

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

Препоръчваните дозови режими са дадени в следната таблица:

Инфекция	Доза, която се прилага през 8 часа
Пневмония, включително придобита в обществото пневмония и вътроболична пневмония	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 пациенти с фебрилна неутропения	20 mg/kg

Деца с тегло над 50 kg

Да се прилага дозата за възрастни.

Липсва опит при деца с бъбречна недостатъчност.

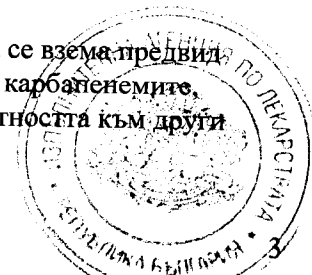
Обикновено меропенем се прилага като интравенозна инфузия с продължителност приблизително 15 до 30 минути (вж. точки 6.2, 6.3 и 6.6). Меропенем в дози до 20 mg/kg може да се приложи и интравенозно като болус за около 5 минути. Данните за безопасността в подкрепа на интравенозното болусно приложение на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

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества.
Свръхчувствителност към който и да е друг антибиотик от групата на карбапенемите.
Тежка свръхчувствителност (напр. анафилактична реакция, тежка кожна реакция) към който и да е друг антибиотик 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 всеки отделен пациент трябва да се взема предвид 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.

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

Пациентите 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.

При приложение на почти всички антибактериални средства, включително и меропенем, има съобщения за развитие на антибиотичен колит и псевдомембранозен 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, подтискащи перисталтиката.

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

Чернодробната функция трябва да се следи стриктно по време на лечението с меропенем поради риска от развитие на 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)

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

Не се препоръчва едновременното приложение на меропенем с валпроева киселина/натриев валпроат (вж. точка 4.5).

Меропем съдържа натрий

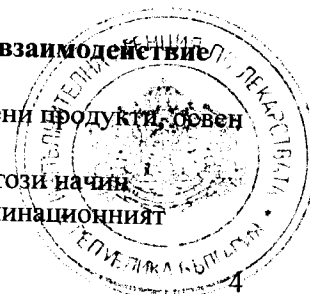
Меропем 500 mg: този лекарствен продукт съдържа приблизително 2,0 mEq натрий за доза от 500 mg, което трябва да бъде взето под внимание при пациенти, при които е препоръчително придържане към бедна на натрий диета.

Меропем 1,0 g: този лекарствен продукт съдържа приблизително 4,0 mEq натрий за доза от 1,0 g, което трябва да бъде взето под внимание при пациенти, при които е препоръчително придържане към бедна на натрий диета.

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 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.

Потенциалният ефект на меропенем върху свързването на други лекарствени продукти с плазмените протеини и върху метаболизма им не е проучвано. Все пак, понеже Meronem се свързва в много нисък процент с плазмените протеини, не се очакват взаимодействия с други съединения по 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 бързото настъпване и голямото понижаване на серумната концентрация съвместното приложение на валпроева киселина и карбапенеми не се смята за подаващо се на контрол и поради това 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 (международното стандартизирано съотношение). Препоръчва се INR да се контролира често по време на и скоро след съвместното приложение на антибиотици с перорален антикоагулант.

4.6 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 бременността.

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.

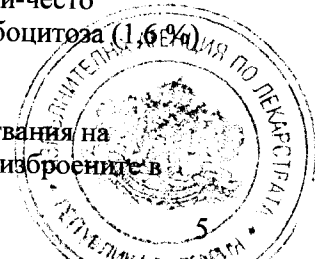
4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

При преглед на 4872 пациенти с 5026 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 %).

При 2367 пациенти, включени в предшестващите одобрението клинични изпитвания на интравенозно и интрамускулно приложение на меропенем, не са наблюдавани изоброните в



таблицата събития с „неизвестна честота”, но съобщения за такива има от постмаркетинговия период.

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 $<1/1000$); много редки ($< 1/10\ 000$) и с неизвестна честота (не може да бъде определена от наличните данни). При всяко групиране в зависимост от честотата нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 1

Системо-органен клас	Честота	Събитие
Инфекции и паразитози	Нечести	орална и вагинална кандидоза
Нарушения на кръвта и лимфната система	Чести	тромбоцитемия
	Нечести	еозинофилия, тромбоцитопения, левкопения, неутропения
	С неизвестна честота	агранулоцитоза, хемолитична анемия
Нарушения на имунната система	С неизвестна честота	ангиоедем, анафилаксия (вж. точки 4.3 и 4.4)
Нарушения на нервната система	Чести	главоболие
	Нечести	парестезии
	Редки	гърчове (вж. точка 4.4)
Стомашно-чревни нарушения	Чести	диария, повръщане, гадене, болка в корема
	С неизвестна честота	антибиотичен колит (вж. точка 4.4)
	Чести	повишаване на трансаминазите, алкалната фосфатаза и лактатдехидрогеназата в серума.
Хепато-билиарни нарушения	Чести	повишаване на билирубина
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Нечести	обриви, пруритус
	Чести	
	Нечести	уртикария
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	С неизвестна честота	токсична епидермална некролиза, синдром на Stevens-Johnson, еритема мултиформе
	Нечести	повишаване на серумния креатинин, повишаване на серумната урея
	Чести	възпаление, болка
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Чести	
	Нечести	тромбофлебит
	С неизвестна честота	болка на мястото на инжектиране

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 са сходни с 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 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. АТС код: J01DH02

Механизъм на действие

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

Фармакокинетично/фармакодинамична (PK/PD) зависимост

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 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 пеницилин свързващи протеини; (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 непрпускливост за някои съединения и/или наличие на ефлукс-помпа/и.



Гранични стойности

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

Клинични гранични стойности на EUCAST за MIC за меропенем (05.06.2009 г., версия 3.1)

Микроорганизъм	Чувствителен (S) (mg/l)	Резистентен (R) (mg/l)
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 2	> 8
<i>Pseudomonas</i>	≤ 2	> 8
<i>Acinetobacter</i>	≤ 2	> 8
<i>Streptococcus</i> groups A, B, C, G	≤ 2	> 8
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹	≤ 2	> 2
Други стрептококи	≤ 2	> 2
<i>Enterococcus</i>	2	2
<i>Staphylococcus</i> ²	--	--
<i>Haemophilus influenzae</i> ¹ и <i>Moraxella catarrhalis</i>	Забележка 3	Забележка 3
<i>Neisseria meningitidis</i> ^{2,4}	≤ 2	> 2
Грам-положителни анаероби	≤ 0,25	> 0,25
Грам-отрицателни анаероби	≤ 2	> 8
Видово-неспецифични критични граници ⁵	≤ 2	> 8

¹ Граничните стойности на меропенем при менингит, причинен от *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae*, са 0,25/1 mg/l

² Щамове със стойности на MIC над S/I-границната стойност са или 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 гранични стойности за резистентност, тези изолати трябва да бъдат съобщавани като резистентни.

³ За чувствителността на стафилококите към меропенем се съди по чувствителността към метицилин.

⁴ Граничните стойности на меропенем за *Neisseria meningitidis* се отнасят само за случаите на менингит.

⁵ Видово-неспецифичните гранични стойности са определени въз основа на фармакокинетичните и фармакодинамичните данни и са независими от данните за MIC за конкретни видове. Те се прилагат при видове, които не са споменати в таблицата и бележките.

-- = Не се препоръчва изследване за чувствителност, понеже видът е неподходящ за лечение с лекарствения продукт.

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 лекарствения продукт 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*⁵

Staphylococcus aureus (метицилин-чувствителни щамове)⁵

Staphylococcus spp. (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 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^{§†}

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 pneumoniae

[§] Видове, показващи естествена междинна чувствителност.

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

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



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 съответно 23, 49 и 115 µg/ml, като съответстващите стойности на AUC бяха 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 се наблюдава кумулиране на меропенем.

Изпитване при 12 пациенти, на които е приложен меропенем в доза 1000 mg 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 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 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 изпражненията е отговорна за 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

Бъбречната недостатъчност води до повишаване на площта под кривата (AUC) на плазмената концентрация и по-продължителен полуживот на меропенем; Установено е повишаване на AUC 2,4 пъти при пациенти с умерена бъбречна недостатъчност (CrCL 33-74 ml/min), 5 пъти при пациенти с тежка бъбречна недостатъчност (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 умерена и тежка бъбречна недостатъчност се препоръчва корекция на дозата (вж. точка 4.2).

Меропенем се филтрира при 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, креатининовия клирънс и възрастта.

Педиатрични пациенти

Фармакокинетиката при бебета и деца с инфекциозни заболявания при дози 10, 20 и 40 mg/kg показва стойности на Стах, 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 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 (65-80 години) показват намаляване на плазмения клирънс, корелиращо със свързаното с възрастта намаляване на креатининовия клирънс, както и по-слабо намаляване на небъбречния клирънс. При пациенти в старческа възраст не се налага редукция на дозата, освен в случаите на умерена до тежка бъбречна недостатъчност (вж. точка 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.

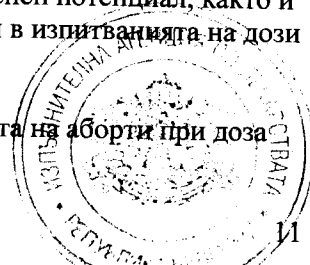
Меропенем се понася общо взето добре от централната нервна система. Промени са наблюдавани при проучвания за остра токсичност при гризачи при дози, надвишаващи 1000 mg/kg.

При интравенозно приложение LD_{50} 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 проведените конвенционални 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 аборт при доза 500 mg/kg.



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

В изпитванията при животни интравенозната лекарствена форма 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

Meropenem 500 mg: безводен натриев карбонат

Meropenem 1 g: безводен натриев карбонат

6.2 Несъвместимости

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

6.3 Срок на годност

4 години.

След разтваряне:

След като се приготви, разтворът за интравенозно инжектиране трябва да се използва незабавно. Периодът между започване на разтварянето и края на интравенозното инжектиране или инфузия не трябва да надвишава 1 час.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 30°C.

Готовият разтвор да не се замразява.

6.5 Данни за опаковката

Meropenem 500 mg

674 mg прах в стъклени флакони тип 1 от 20 ml със запушалка (сива халобутилова гума с алуминиева капачка)

Meropenem 1 g

1348 mg прах в стъклени флакони тип 1 от 30 ml със запушалка (сива халобутилова гума с алуминиева капачка)

Лекарственият продукт се доставя в картонени опаковки, съдържащи 1 или 10 флакона.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Инжекции

Меропенем, използван за болусно интравенозно инжектиране, трябва да се ~~растваря със~~ стерилна вода за инжекции.

Инфузии



За интравенозна инфузия меропенем флакони могат да бъдат разтворени директно с 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 стандартната 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

AstraZeneca UK Limited
600 Capability Green,
Luton, LU1 3LU,
Великобритания

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Meropen 500 mg: 9600354
Meropen 1 g: 9600355

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

1996-12-27/2003-05-17/2008-06-17

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

