

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ТЪРГОВСКО НАИМЕНОВАНИЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Meropenem® 500 mg, 1 g powder for solution for injection
Меронем® 500 mg, 1 g прах за инжекционен разтвор

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към РУ N-2290-1, 17.06.08
Одобрено: 17 / 13.05.08

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Меронем представлява стерилен бял прах, съдържащ меропенем (*meropenem*); 500 mg или 1 g като трихидрат, смесен с безводен натриев карбонат за разтваряне. Меронем съдържа 208 mg натриев карбонат за всеки грам меропенем (безводен потенциал).

Меронем за инжекции или инфузия	500 mg	1 g
Активна съставка:		
Meropenem trihydrate	570 mg	1.14 g
еквивалентен на безводен меропенем	500 mg	1 g
Помощно вещество:		
Безводен натриев карбонат	104 mg	208 mg

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за инжекционен разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

Меронем е показан за лечение на следните моно- или полибактериални инфекции при деца и възрастни, причинени от чувствителни към меропенем бактерии, както и като емпирична терапия преди идентифициране на причинителя на инфекцията:

- Инфекции на долния респираторен тракт
- Инфекции на пикочните пътища, включително усложнени инфекции
- Интраабдоминални инфекции
- Гинекологични инфекции, включително инфекции в послеродовия период



- Инфекции на кожата и меките тъкани
- Менингит
- Септицемия
- Емпирично лечение, включително първоначална монотерапия на подозирана бактериална инфекция при имунокомпрометирани неутропенични пациенти.

Полимикробни инфекции. Поради широкия спектър на бактерицидна активност срещу Грам-положителни и Грам-отрицателни аеробни и анаеробни бактерии, меропенем е ефективен при полимикробни инфекции.

Интравенозно приложение на меропенем е било успешно използвано за лечение на инфекции при пациенти с кистична фиброза и хронични инфекции на долните дихателни пътища, както като монотерапия, така и в комбинация с други антибактериални агенти. Не винаги е било постигано елиминиране на причинителя.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Възрастни

Дозовият диапазон е 1.5 g до 6 g дневно, разделени на три приема.

Обичайна дневна доза: 500 mg до 1 g интравенозно на всеки 8 часа в зависимост от типа и тежестта на инфекцията, установена или подозирана чувствителност на патогена (патогените) и състоянието на пациента.

- Изключения:**
- (1) Фебрилни епизоди при неутропенични пациенти – дозата трябва да бъде 1 g на всеки 8 часа.
 - (2) Менингит/Кистична фиброза – дозата трябва да бъде 2 g на всеки 8 часа.

Както и при другите антибиотици, особено внимание трябва да се отделя при приложението на меропенем при пациенти в критично състояние при установена или предполагаема инфекция на долните дихателни пътища с *Pseudomonas aeruginosa*.

Препоръчва се редовно изследване на чувствителността при лечение на инфекции с *Pseudomonas aeruginosa*.

Меропенем трябва да се прилага като интравенозна болусна инжекция за около 5 минути или чрез интравенозна инфузия за приблизително 15 до 30 минути (вж. Раздел 6.2 и 6.4).



Схема за дозиране при възрастни с увредена бъбречна функция

Дозата трябва да се намали при пациенти с креатининов клирънс под 51 ml/min както е показано на таблицата по-долу.

Креатининов клирънс ml/min	Доза (на базата на "единици" в дозовия диапазон от 500 mg, 1g, 2g на всеки 8 часа) вж. по-горе	Честота
26-50	доза от една единица	на всеки 12 часа
10-25	доза от половин единица	на всеки 12 часа
< 10	доза от половин единица	на всеки 24 часа

Меропенем се отстранява чрез хемодиализа. 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.

Схема за дозиране при възрастни с чернодробно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с чернодробно увреждане.

Пациенти в напреднала възраст

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

Деца

При кърмачета и деца над 3 месеца до 12-годишна възраст се препоръчват дози от 10 до 40 mg/kg венозно на всеки 8 часа в зависимост от типа и тежестта на инфекцията, установената или подозирана чувствителност на патогена(ите) и състоянието на пациента. При деца с телесно тегло над 50 kg трябва да се прилага дозировката за възрастни.

- Изключения:**
- (1) Фебрилни епизоди при неутропенични пациенти – дозата трябва да бъде 20 mg/kg на всеки 8 часа.
 - (2) Менингит/Кистична фиброза – дозата трябва да бъде 40 mg/kg на всеки 8 часа.



Меропенем трябва да се прилага като интравенозна болусна инжекция за около 5 минути или чрез интравенозна инфузия за приблизително 15 до 30 минути (вж. Раздел 6.2 и 6.4).

Няма опит при деца с бъбречно увреждане.

Приготвяне на разтвор и съвместимости

Меронем, който ще се прилага като венозна болус инжекция, трябва да се разтвори в стерилна вода (10 ml на всеки 500 mg меропенем). Това осигурява приблизителна концентрация от 50 mg/ml. Образуваният разтвор е бистър и безцветен или бледожълт.

За венозна инфузия Меронем може да се разтвори със съвместим инфузионен разтвор и допълнително да се разрежда със съвместим инфузионен разтвор, ако е необходимо. (вж. раздел 6.2 и 6.4).

Препоръчва се за интравенозно инжектиране и инфузия да се употребяват пряно приготвени разтвори на Меронем. Въпреки това, приготвените разтвори от Меронем, представляващи флакони за инжекция или инфузия, разтворени както е описано по-горе, поддържат удовлетворителна ефикасност при стайна температура (до 25° C) или при замразяване (4° C), както е показано в раздел 6.4.

Меронем не трябва да се смесва или добавя към разтвори, съдържащи други лекарства.

Разтвореният Меронем не трябва да се замразява.

4.3. Противопоказания

Меронем е противопоказан при пациенти, които са показали свръхчувствителност към този лекарствен продукт или към други от същия клас или при пациенти, показали анафилактични реакции към бета-лактами.

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Пациенти с анамнеза за свръхчувствителност към карбапенеми, пеницилин или други бета-лактамни антибиотици може също да са свръхчувствителни и към Меронем. Както и при другите бета-лактамни антибиотици, има редки съобщения за реакции на свръхчувствителност (вж. Раздел 4.8).

Както при другите антибиотици, може да се наблюдава растеж на нечувствителни микроорганизми и поради това е необходимо непрекъснато проследяване на всеки пациент. Псевдомембранозен колит, който се наблюдава при лечение с почти всички антибиотици, е бил съобщаван рядко при употребата на Меронем; поради



това трябва да има предвид диагностицирането му при пациенти, които получават диария, свързана с приложението на Меронем.

Употреба в педиатрията: Не са установени ефективността и поносимостта при кърмачета под 3-месечна възраст. Поради това Меронем не се препоръчва за употреба под тази възраст.

Приложение при пациенти с бъбречна недостатъчност: вж. Препоръките за дозиране в раздел 4.2.

Приложение при пациенти с чернодробно заболяване: при пациенти с предшестващо чернодробно заболяване трябва да се проследяват чернодробните функции по време на лечение с Меронем.

Може да се получат положителни резултати при директния или индиректния тест на Coombs.

Меронем може да намали серумните нива на валпроевата киселина. При някои пациенти могат да се достигнат субтерапевтични нива.

Наблюдавани са редки случаи на гърове по време на приложение на Меронем, особено при пациенти с рискови фактори или провеждащи лечение за това; не е установена причинно-следствена връзка с Меронем.

4.5. Взаимодействия с други лекарства и други форми на взаимодействия

Пробенецид се конкурира с Меронем за активната тубулна секреция и по този начин инхибира бъбречната екскреция, което води до повишаване на елиминационния полуживот и плазмените концентрации на меропенем. Тъй като мощността и продължителността на действие на Меронем, приложен без пробенецид, са адекватни, не се препоръчва едновременното въвеждане на пробенецид с Меронем.

Не е изследван потенциалният ефект на Меронем върху свързването с протеините или върху метаболизма на други лекарства. Свързването с протеините обаче е слабо (приблизително 2%) и следователно не могат да се очакват взаимодействия с други съединения на базата на този механизъм.

Меронем е бил въвеждан едновременно с други лекарствени продукти без видими нежелани взаимодействия. Не са провеждани обаче специфични проучвания за лекарствени взаимодействия, освен с пробенецид.

Меронем може да доведе до намаляване на серумните нива на валпроевата киселина. При някои пациенти могат да се достигнат субтерапевтични нива.



4.6. Бременност и кърмене

Бременност: Не е установена безопасността на Меронем за бременността при човека, въпреки че изследванията при животните не са показали нежелани ефекти върху развиващия се плод. Меронем не трябва да се употребява по време на бременност, освен ако потенциалната полза оправдава потенциалния риск за плода. Във всички случаи трябва да се прилага под пряко наблюдение на лекаря.

Кърмене: Меронем се открива в много ниски концентрации в кърмата при животни. Меронем не трябва да се прилага при кърмещи жени, освен ако потенциалната полза оправдава потенциалния риск за бебето.

4.7. Ефект върху способността за шофиране и работа с машини

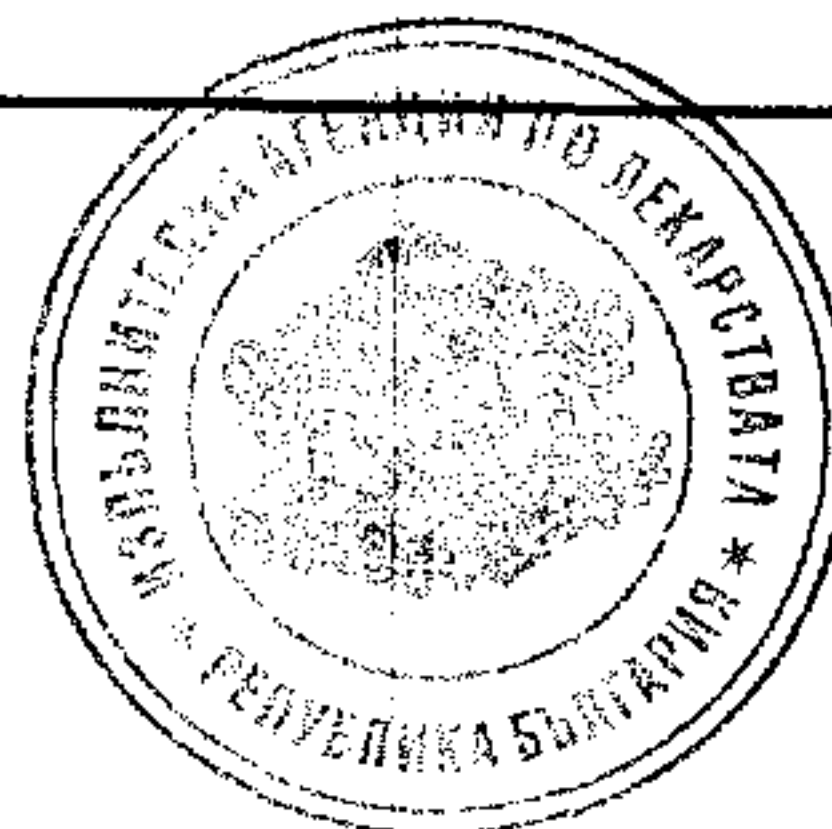
Няма данни, но не се очаква Меронем да окаже влияние върху способността за шофиране и за работа с машини.

4.8. Възможни нежелани реакции

По принцип лечението с Меронем се понася добре. Нежеланите реакции рядко водят до преустановяване на терапията. Сериозните нежелани реакции са редки.

Таблица 1 Честота на нежеланите реакции

Честота	Система Орган Клас	Събитие
Чести ($\geq 1\%$ и $< 10\%$)	Нарушения на кръвта и лимфната система	Тромбоцитемия
	Стомашно-чревни нарушения	Гадене, повръщане, диария
	Хепато-билиарни нарушения	Повишение на серумните концентрации на трансаминазите, билирубина, алкалната фосфатаза, лактат дехидрогенезата
Нечести ($\geq 0.1\%$ и $< 1\%$)	Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Възпаление, тромбофлебит, болка
	Нарушения на кръвта и лимфната система	Еозинофилия, тромбоцитопения



Честота	Система Орган Клас	Събитие
Редки ($\geq 0.01\%$ и $< 0.1\%$)	Нарушения на нервната система	Главоболие, парестезия
	Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Обрив, уртикария, сърбеж
	Нарушения на кръвта и лимфната система	Левкопения, неутропения, агранулоцитоза
	Нарушения на нервната система	Гърчове*
Много редки ($< 0.01\%$)	Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Орална и вагинална кандидоза
	Нарушения на кръвта и лимфната система	Хемолитична анемия
	Нарушения на имунната система	Ангиедем, прояви на анафилаксия
	Стомашно-чревни нарушения	Псевдомембранозен колит
	Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Еритема мултиформе, синдром на Stevens-Johnson, токсична епидермална некролиза

*Гърчове са наблюдавани по време на приложение на Меронем; не е установена причинно-следствена връзка с Меронем.

4.9. Предозиране

Умишлено предозиране на Меронем е малко вероятно, въпреки че предозиране може да възникне, в частност при пациенти с бъбречно увреждане. Ограниченият постмаркетингов опит показва, че ако се появят нежелани събития в следствие на предозиране, обикновено съответстват на профила на безопасност, описан в раздел 4.8 и са като цяло леки по тежест, като отшумяват при спиране на лечението или редукция на дозата. Лечението на предозирането трябва да бъде симптоматично. При индивиди с нормална бъбречна функция обикновено настъпва бързо ренално елиминиране. Хемодиализата ще отстрани меропенем и метаболитите.



5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

АТС код: J01DH02

5.1. Фармакодинамични свойства

Меропенем е антибиотик от групата на карбапенемите за парентерално приложение, който е устойчив на дехидропептидаза-I (DHP-I) при човека. Меропенем оказва бактерицидното си действие чрез нарушение на жизнено важния синтез на бактериалната клетъчна стена. Той прониква през бактериалната клетъчна стена, има високо ниво на стабилност към повечето бета-лактамази и подчертан афинитет към пеницилин-свързващите протеини (ПСП), което обяснява мощното бактерицидно действие на меропенем срещу широк спектър аеробни и анаеробни бактерии. Минималните бактерицидни концентрации (МБК) обикновено са близки (различават се с една стъпка на разреждане) до минималните инхибиращи концентрации (МИК).

Меропенем е стабилен в тестовете за чувствителност и тези тестове могат да се извършват с обичайните рутинни методи. Тестовете *in vitro* показват, че меропенем може да действа синергично с различни антибиотици. Доказано е, както *in vitro*, така и *in vivo*, че меропенем има постантибиотичен ефект срещу Грам-положителни и Грам-отрицателни микроорганизми..

Препоръчва се набор от критерии за чувствителност на базата на фармакокинетиката и корелацията с клиничния и микробиологичен изход с диаметър на зоната и минималните инхибиращи концентрации (МИК) на инфектиращите микроорганизми.

Категория	Метод на оценка	
	Диаметър на зоната (мм)	МИК точки (mg/L)
Чувствителен	≥ 14	≤ 4
Умерено	12-13	8
Резистентен	≤ 11	≥ 16

Антибактериалният спектър на меропенем *in vitro* включва повечето клинически значими Грам-положителни и Грам-отрицателни, аеробни и анаеробни щамове бактерии, както е показано по-долу:

Грам-положителни аероби:

Bacillus spp., *Corynebacterium diphtheriae*, *Enterococcus faecalis*,
Enterococcus liquifaciens, *Enterococcus avium*, *Listeria monocytogenes*,
Lactobacillus spp., *Nocardia asteroides*,



Staphylococcus aureus (пеницилиназо-отрицателни и пеницилиназо-положителни), стафилококи - коагулазо-отрицателни, включително:
Staphylococcus epidermidis, *Staphylococcus saprophyticus*, *Staphylococcus capitis*,
Staphylococcus cohnii, *Staphylococcus xylosus*,
Staphylococcus warneri, *Staphylococcus hominis*,
Staphylococcus simulans, *Staphylococcus intermedius*,
Staphylococcus sciuri, *Staphylococcus lugdenensis*,
Streptococcus pneumoniae (пеницилин-чувствителни и резистентни),
Streptococcus agalactiae, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus equi*,
Streptococcus bovis, *Streptococcus mitis*, *Streptococcus mitior*,
Streptococcus milleri, *Streptococcus sanguis*,
Streptococcus viridans, *Streptococcus salivarius*,
Streptococcus morbillorum, *Streptococcus cremoris*, *Streptococcus* група G,
Streptococcus група F, *Rhodococcus equi*.

Грам-отрицателни аероби:

Achromobacter xylosoxidans, *Acinetobacter anitratus*, *Acinetobacter lwoffii*,
Acinetobacter baumannii, *Acinetobacter junii*, *Acinetobacter haemolyticus*, *Aeromonas hydrophila*, *Aeromonas sobria*,
Aeromonas caviae, *Alcaligenes faecalis*, *Bordatella bronchiseptica*,
Brucella melitensis, *Campylobacter coli*,
Campylobacter jejuni, *Citrobacter freundii*, *Citrobacter diversus*,
Citrobacter koseri, *Citrobacter amalonaticus*, *Enterobacter aerogenes*,
Enterobacter (Pantoea) agglomerans, *Enterobacter cloacae*,
Enterobacter sakazakii, *Escherichia coli*, *Escherichia hermannii*,
Gardnerella vaginalis, *Haemophilus influenzae* (включително бета-лактамаза-положителни и ампицилин-резистентни щамове), *Haemophilus parainfluenzae*, *Haemophilus ducreyi*, *Helicobacter pylori*,
Neisseria meningitidis, *Neisseria gonorrhoeae* (включително бета-лактамаза-положителни, пеницилин-резистентни и спектиномицин-резистентни щамове),
Hafnia alvei, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella aerogenes*,
Klebsiella ozaenae, *Klebsiella oxytoca*, *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*,
Morganella morganii, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*,
Proteus penneri, *Providencia rettgeri*, *Providencia stuarti*,
Providencia alcalifaciens, *Pasteurella multocida*,
Plesiomonas shigelloides, *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas putida*, *Pseudomonas alcaligenes*, (*Burkholderia*) *Pseudomonas cepacia*, *Pseudomonas fluorescens*,
Pseudomonas stutzeri, *Pseudomonas pseudomallei*,
Pseudomonas acidovorans, *Salmonella* spp., включително *Salmonella enteritidis/typhi*,
Serratia marcescens, *Serratia liquefaciens*, *Serratia rubidaea*,
Shigella sonnei, *Shigella flexneri*, *Shigella boydii*, *Shigella dysenteriae*,
Vibrio cholerae, *Vibrio parahaemolyticus*,
Vibrio vulnificus, *Yersinia enterocolitica*.



Анаеробни бактерии:

Actinomyces odontolyticus, Actinomyces meyeri, Actinomyces israeli
Bacteroides-Prevotella-Porphyrromonas spp., Bacteroides fragilis,
Bacteroides vulgatus, Bacteroides variabilis, Bacteroides pneumosintes,
Bacteroides coagulans, Bacteroides uniformis,
Bacteroides distasonis, Bacteroides ovatus, Bacteroides thetaiotaomicron,
Bacteroides eggerthii, Bacteroides capsillosis, Bacteroides urealyticus, Bacteroides levii,
Bacteroides caccae, Prevotella buccalis, Prevotella corporis, Bacteroides gracilis,
Prevotella melaninogenica, Prevotella intermedia, Prevotella bivia,
Prevotella spianchnicus, Prevotella oralis, Prevotella disiens,
Prevotella rumenicola,
Prevotella oris, Prevotella buccae, Prevotella denticola,
Porphyromonas asaccharolyticus,
Bifidobacterium spp., Bilophilia wadsworthia, Clostridium perfringens,
Clostridium bifermentans, Clostridium ramosum,
Clostridium sporogenes, Clostridium cadaveris, Clostridium difficile
Clostridium sordelii, Clostridium butyricum,
Clostridium clostridiiformis, Clostridium innocuum,
Clostridium subterminale, Clostridium tertium, Eubacterium lentum,
Eubacterium aerofaciens, Fusobacterium mortiferum,
Fusobacterium necrophorum, Fusobacterium nucleatum,
Fusobacterium varium, Mobiluncus curtisii, Mobiluncus mulieris,
Peptostreptococcus anaerobius, Peptostreptococcus micros,
Peptostreptococcus saccharolyticus, Peptococcus saccharolyticus,
Peptococcus asaccharolyticus, Peptococcus magnus,
Peptococcus prevotii, Propionibacterium acnes,
Propionibacterium avidium, Propionibacterium granulosum,
Veillonella parvula, Wolinella recta.



Сравнение на процента бактериални изолати напълно чувствителни към меропенем при 4 mg/l и 8 mg/l (Таблица 1) през декември 1993 и след това до юли 1998 показва, че няма значителни промени в активността на меропенем през този период.

Таблица 1: Чувствителност на меропенем, оценена като % от инхибираните щамове от 4mg/L и 8mg/L меропенем през декември 1993 и след това до 1998 г.

Меропенем	До 31/12/93				От 01/01/94 до 31/07/98			
	4mg/L		8mg/L		4mg/L		8mg/L	
Микроорганизми	n	% *	n	% *	n	% *	n	% *
<i>S. aureus</i> (MS)	2564	99.5	256	99.8	3329	96.3	3329	97.5
<i>S. epidermidis</i> (MS)	1010	91.3	101	95.5	607	86.3	607	91.6
<i>S. pyogenes</i>	302	100	302	100	211	100	211	100
<i>S. pneumoniae</i> (PS)	452	100	452	100	1101	100	1101	100
<i>S. pneumoniae</i> (PR)	97	100	97	100	239	100	239	100
<i>S. viridans</i>	89	100	89	100	41	97.6	41	100
<i>E. faecalis</i>	1242	72.1	124	92.9	1257	58.9	1257	81.1
<i>H. influenzae</i>	1086	100	108	100	791	99.6	791	99.7
<i>E. coli</i>	3663	100	366	100	4526	99.8	4526	99.9
<i>C. freundii</i>	656	99.5	656	99.7	718	99.3	718	99.3
<i>K. pneumoniae</i>	1237	100	123	100	1870	99.4	1870	99.5
<i>E. cloacae</i>	1200	99.8	120	99.9	1559	99.6	1559	99.7
<i>S. marcescens</i>	764	98.8	764	99.5	930	99.4	930	99.5
<i>P. mirabilis</i>	1398	100	139	100	1340	99.7	1340	99.9
<i>M. morgani</i>	567	99.6	567	99.6	627	100	627	100
<i>A. baumannii</i>	60	100	60	100	467	92.5	467	96.4
<i>P. aeruginosa</i>	2985	91.7	298	96.4	3784	90.0	3784	95.1
<i>B. cepacia</i>	166	84.3	166	93.4	317	82.3	317	91.5
<i>B. fragilis</i>	1067	100	106	100	885	98.5	885	98.9
<i>P. anaerobius</i>	79	100	79	100	96	100	96	100
<i>C. perfringens</i>	351	100	351	100	168	99.4	168	99.4
<i>C. difficile</i>	230	100	230	100	37	97.3	37	100

* % чувствителни

MS: methicillin-чувствителен, PS: penicillin-чувствителен, PR: penicillin-резистентен

Меропенем и имипенем имат сходен профил на клинична полза и активност срещу мултирезистентни бактерии. Въпреки това меропенем е с по-висока вътрешна активност срещу *Pseudomonas aeruginosa* и може да бъде активен *in vitro* срещу имипенем-резистентни щамове.



Меропенем е активен *in vitro* срещу много щамове, резистентни към други бета-лактамни антибиотици. Това се обяснява в частност чрез увеличената стабилност към бета-лактамазите. Активността *in vitro* срещу щамове, резистентни към други класове антибиотици като аминогликозиди или хинолони е обичайна.

Stenotrophomonas maltophilia, *Enterococcus faecium* и метицилин-резистентните стафилококи са показали резистентност към меропенем.

5.2. Фармакокинетични свойства

В резултат на венозна инфузия на еднократна доза Меронем на здрави доброволци в продължение на 30 минути са получени максимални плазмени нива от приблизително 11 mcg/ml при доза 250 mg, 23 mcg/ml при доза 500 mg и 49 mcg/ml при доза 1 g и 115 mcg/ml при доза от 2 g.

В резултат на венозна болус инжекция на Меронем в продължение на 5 минути при здрави доброволци са получени максимални плазмени нива от приблизително 52 mcg/ml при доза 500 mg и 112 mcg/ml при доза 1 g.

Интравенозното вливане на 1 g за 2 минути, 3 минути или 5 минути са били сравнени в 3-пътно кръстосано проучване. Тези продължителности на инфузията са довели до пикови плазмени концентрации съответно от 110, 91 и 94 mcg/ml.

След интравенозно приложение на доза от 500 mg плазмените нива на меропенем намаляват до стойности ≤ 1 mcg/ml на 6^{-ия} час след въвеждането.

При многократно въвеждане на интервали от 8 часа при лица с нормална бъбречна функция не се наблюдава кумулиране на меронем.

При лица с нормална бъбречна функция елиминационният полуживот е приблизително един час.

Свързването с плазмените протеини на меропенем е около 2%.

Приблизително 70% от интравенозната доза се открива в урината във вид на непроменен меропенем до 12 часа, след което измерената по-нататъшна екскреция е малка. Концентрации на меропенем над 10 mcg/ml в урината се поддържат до 5 часа след приложение на дози от 500 mg. Не се наблюдава кумулиране на меропенем в плазмата или урината при схеми на въвеждане 500 mg на 8 часа или 1 g на 6 часа при здрави доброволци с нормална бъбречна функция.

Единственият метаболит на меропенем е микробиологично неактивен.

Меропенем прониква добре в повечето телесни течности и тъкани, включително в цереброспиналната течност на пациенти с бактериален менингит, като се достигат



концентрации, надхвърлящи необходимите за инхибирането на повечето бактерии нива.

Проучвания при кърмачета и деца са показали, че фармакокинетиката на Меронем при деца е като цяло подобна на тази при възрастни. Елиминационният полуживот на меропенем се увеличава до приблизително 1.75 часа при 3-5 месечни бебета. Концентрациите на меропенем нарастват с нарастване на дозата в дозовия интервал 10-40 mg/kg.

Фармакокинетичните изследвания при пациенти с бъбречна недостатъчност са показали, че плазменият клирънс на меропенем корелира с креатининовия клирънс. Необходимо е коригиране на дозата при лица с бъбречно увреждане.

Фармакокинетичните изследвания при пациенти в напреднала възраст са показали намаление на плазмения клирънс на меропенем, което съответства на намалението на креатининовия клирънс, свързано с възрастта.

Фармакокинетичните изследвания при пациенти с чернодробно заболяване не са показали ефект на чернодробната болест върху фармакокинетиката на меропенем.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Изследванията върху животни показват, че меропенем се има добра поносимост от страна на бъбреците. Хистологични данни за увреждане на бъбречните тубули са намерени при експериментални животни само при високи дози от 2000 mg/kg и повече.

Като цяло меропенем се понася добре от страна на ЦНС. Ефекти са били отбелязани само при много високи дози от 2000 mg/kg и повече.

LD₅₀ на меропенем при гризачи след интравенозно въвеждане е над 2000 mg/kg. При проучвания с многократно дозиране (с продължителност до 6 месеца) са били намерени само леки ефекти, включително слабо снижение на показателите на червените кръвни клетки и увеличаване на теглото на черния дроб при кучета при доза 500 mg/kg.

Няма данни за мутагенен потенциал при 5^{те} проведени теста, както и данни за репродуктивна токсичност, включително тератогенен потенциал при проучвания с възможно най-високите дози при плъхове и маймуни. (Неефективната доза за леко понижаване на телесното тегло на поколение F1 при плъхове е била 120 mg/kg).

По време на предварителните изследвания върху маймуни е отбелязана повишена честота на абортите при 500 mg/kg.



Няма данни за повишена чувствителност към меропенем при младите животни в сравнение с възрастните. Лекарствената форма за интравенозно приложение се понася добре от животните.

Единственият метаболит на меропенем има подобен нисък профил на токсичност при изследванията върху животни.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Меронем включва безводен натриев карбонат като помощно вещество.

6.2. Несъвместимости

Меронем не трябва да се смесва или да се добавя към разтвори, съдържащи други лекарства.

6.3. Срок на годност

Меронем има срок на годност 4 години.

6.4. Специални предпазни мерки при съхранение

Меронем трябва да се съхранява при температура под 30°C.
Да не се замразява.

Препоръчва се за интравенозно инжектиране и инфузия да се употребяват прясно приготвени разтвори на Меронем. Въпреки това, приготвените разтвори от Меронем, представляващи флакони за инжекция или инфузия, разтворени както е описано по-горе, поддържат удовлетворителна ефикасност при стайна температура (до 25° C) или при замразяване (4° C), както е показано в следващата таблица:



Разтворител	Часове стабилност	
	до 25°C	до 4°C
Флакони с разтворител вода за инжекции за болусна инжекция	8	48
Разтвор (1-20 mg/ml), приготвен с:		
0.9% натриев хлорид	10	48
5% глюкоза	3	18
10% глюкоза	2	8
5% глюкоза и 0.9% натриев хлорид	3	14
5% глюкоза и 0.2% натриев хлорид	3	18
5% глюкоза и 0.15% калиев хлорид	3	18
5% глюкоза и 0.02% натриев бикарбонат	2	18
5% глюкоза в Рингер лактат	3	18
5% глюкоза и 0.18% натриев хлорид	4	20
5% глюкоза и Normosol-M	3	20
2.5% глюкоза и 0.45% натриев хлорид	2	24
2.5% манитол	4	20
10% манитол	3	20
Рингер инжекционен разтвор	8	48
Рингер лактат инжекционен разтвор	8	48
Рингер лактат инжекционен разтвор 1/6N	8	24
5% Натриев бикарбонат инжекционен разтвор	3	16
6% Декстран 70 в натриев хлорид 0.9%	4	24
6% Декстран 70 в натриев хлорид 5%	2	18

6.5. Естество и вместимост на контейнера

Флакон от стъкло тип 1. Запушалките са от сив халогениран бутилов каучук с алуминиева капачка.

Опаковки Меронем за инжекции/инфузия:

Опаковка от 10 флакона, съдържащи 500 mg или 1 g меропенем.

6.6. Указание за употреба/работа с лекарствения продукт

- Вж. Раздел 4.2. (Дозировка и начин на приложение).
- По време на приготвянето и въвеждането трябва да се работи по обичайния асептичен начин.
- Пригответият разтвор да се разклаща преди употреба.

Всички флакони са само за еднократна употреба.



7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР

Meropen 500 mg: 9600354
Meropen 1 g: 9600355

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШЕНИЕ/ ПОДНОВЯВАНЕ НА
РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

1996-12-27 / 2003-05-17

10. ДАТА НА ПОСЛЕДНА РЕДАКЦИЯ НА ТЕКСТА

2008-05-16

