

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Меноинфекс 1000 mg прах за инжекционен/инфузионен разтвор
Menoinfex 1000 mg powder for solution for injection/infusion

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОВАТА

Кратка характеристика на продукта - Приложение 1

Код на продукт №

20100583

Разрешение №

П-1079/24.09.2010

Спецификация №

/

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон съдържа меропенем трихидрат (*meropenem trihydrate*), еквивалентен на 1000 mg безводен меропенем.

Съдържанието на натрий във всеки флакон е 4,0 mmol (90 mg).

След реконституиране с 20 ml разредител концентрацията на меропенем е 50 mg/ml.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за инжекционен или инфузионен разтвор

Бял до бледожълт кристален прах.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

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

- Пневмония, включително извънболнична и болнична пневмония
- Бронхопулмонарни инфекции при муковисцидоза
- Усложнени инфекции на пикочните пътища,
- Усложнени интраабдоминални инфекции
- Инфекции по време на родовия период и след раждането
- Усложнени инфекции на кожата и меките тъкани
- Остър бактериален менингит

Меноинфекс може да се използва за лечение на пациенти с неутропения, които имат висока температура, за която се предполага, че се дължи на бактериална инфекция.

Трябва да се имат предвид официалните препоръки за правилна употреба на антибактериални средства.

4.2 Дозировка и начин на приложение

В таблицата по-долу са дадени общи препоръки за дозиране.



Дозата меропенем, която се прилага и продължителността на лечението трябва да са съобразени с вида на инфекцията, която се лекува, включително нейната тежест, както и с 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 вътреболнични инфекции, причинени от *Pseudomonas aeruginosa* или *Acinetobacter* видове.

Допълнителни съображения за дозиране са необходими, когато се лекуват пациенти с бъбречна недостатъчност (вж. по-долу).

Възрастни и юноши

Инфекция	Дозата трябва да се прилага на всеки 8 часа
Пневмония (извънболнична и болнична)	500 mg или 1 g
Бронхопулмонарни инфекции при муковисцидоза	2 g
Усложнени инфекции на пикочните пътища,	500 mg или 1 g
Усложнени интраабдоминални инфекции	500 mg или 1 g
Инфекции по време на родовия период и след раждането	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 за приблизително 15 до 30 минути (вж. точки 6.2, 6.3 и 6.6).

Освен това, дози до 1 g може да се прилагат като интравенозна болусна инжекция за около 5 минути. Има ограничени данни за безопасността в подкрепа на приема на доза 2 g при възрастни като интравенозна болус инжекция.

Бъбречно увреждане

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 единица доза от 2 g.

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

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

Няма установени препоръки за дозата при пациенти на перитонеална диализа.

Пациенти с чернодробно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с чернодробно увреждане (вж. точки 6.2 и 6.6).

Дозировка при пациенти в старческа възраст

Не се изисква корекция на дозата при пациенти в старческа възраст с нормална бъбречна функция или стойности на креатининовия клирънс над 50 ml/min.



Педиатрична популация

Деца до 3-месечна възраст

Безопасността и ефикасността на меропенем при деца под 3-месечна възраст не са установени и не е определена оптимална схема на дозиране. Въпреки това, ограничени фармакокинетични данни показват, че 20 mg/kg на всеки 8 часа може да бъде подходяща схема (вж. точка 5.2).

Деца от 3 месеца до 11-годишна възраст и до 50 kg телесно тегло

Препоръчителните схеми на дозиране са показани в таблицата по-долу:

Инфекция	Дозата трябва да се прилага на всеки 8 часа
Пневмония (извънболнична и болнична)	10 или 20 mg/kg
Бронхопулмонарни инфекции при муковисцидоза	40 mg/kg
Усложнени инфекции на пикочните пътища,	10 или 20 mg/kg
Усложнени интраабдоминални инфекции	10 или 20 mg/kg
Усложнени инфекции на кожата и меките тъкани	10 или 20 mg/kg
Остър бактериален менингит	40 mg/kg
Лечение на фебрилни пациенти с неутропения	20 mg/kg

Деца над 50 kg телесно тегло

Трябва да се прилага дозата за възрастни.

Няма опит при деца с бъбречно увреждане.

Меропенем обикновено се прилага като интравенозна инфузия за приблизително 15 до 30 минути (вж. точки 6.2, 6.3 и 6.6). Освен това, меропенем в дози до 20 mg/kg може да се прилага като интравенозна болусна инжекция за около 5 минути. Има ограничени данни за безопасността, които подкрепят приема на доза 40 mg/kg при деца като интравенозна болус инжекция.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества.

Свръхчувствителност към други карбапеними.

Тежка свръхчувствителност (напр. анафилактична реакция, тежка кожна реакция) към друг вид бета-лактамни антибактериални средства (напр. пеницилини или цефалоспорини)

4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

Изборът на меропенем за лечение на отделния пациент трябва да отчита целесъобразността от използването на карбапенем на базата на фактори като тежестта на инфекцията, данни за резистентност към други подходящи антибактериални средства и риска от избор при карбапенем-резистентни бактерии.

Както при всички бета-лактамни антибиотици, са наблюдавани тежки и понякога летални реакции на свръхчувствителност (вж. точки 4.3 и 4.8).

Пациентите, които имат анамнеза за свръхчувствителност към карбапеними, пеницилини или други бета-лактамни антибиотици, могат да бъдат свръхчувствителни и към меропенем. Преди започване на терапия с меропенем, пациентът трябва да бъде внимателно разпитан за предишни реакции на свръхчувствителност към бета-лактамни антибиотици.

Ако възникне тежка алергична реакция, употребата на лекарствения продукт трябва да се прекрати и трябва да се вземат подходящи мерки.



За колит, свързан с приема на антибиотик и псевдомембранозен колит се съобщава при почти всички антибактериални средства, включително меропенем и колитът може да варира по тежест от лек до животозастрашаващ. Ето защо е важно да се има предвид тази диагноза при пациенти, които имат диария по време или след прилагане на меропенем. (вж. точка 4.8). Трябва да се помисли за прекъсването на лечението с меропенем и прилагане на специфично лечение за *Clostridium difficile*. Не трябва да се прилагат лекарствени продукти, които потискат перисталтиката.

Рядко се съобщава за гърчове по време на лечението с карбапенеми, включително меропенем (вж. точка 4.8).

Чернодробната функция трябва да бъде внимателно проследявана по време на лечението с меропенем поради риск от чернодробна токсичност (нарушена чернодробна функция с холестаза и цитолиза) (вж. точка 4.8).

Употреба при пациенти с чернодробно заболяване: при пациенти с предшестващи нарушения на чернодробната функция трябва да се проследява чернодробната функция по време на лечението с меропенем. Не е необходимо коригиране на дозата (вж. точка 4.2).

По време на лечението с меропенем може да се получи положителен тест на Coombs.

Едновременната употреба на меропенем и валпроева киселина/натриев валпроат не се препоръчва (вж. точка 4.5).

Меноинфекс съдържа натрий.

Този лекарствен продукт съдържа приблизително 4.0 mEq натрий на доза 1,0 g, което трябва да бъдат взето предвид от пациенти на диета с контролирано съдържание на натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани специфични проучвания за взаимодействие с друг лекарствен продукт, освен пробенецид.

Пробенецид се конкурира с меропенем за активната тубулна секреция и по този начин инхибира бъбречната екскреция, което води до повишаване на елиминационния полуживот и плазмените концентрации на меропенем. Необходимо е внимание, ако пробенецид се прилага едновременно с меропенем.

Не е изследван потенциалният ефект на меропенем върху свързането с протеините на други лекарствени продукти или върху метаболизма. Свързането с протеините обаче е слабо и следователно не могат да се очакват взаимодействия с други съединения на базата на този механизъм.

Съобщава се за понижаване на кръвните нива на валпроевата киселина при едновременно приложение с карбапенемни средства, което води до 60-100 % намаление на нивата на валпроевата киселина за около два дни. Благодарение на бързото настъпване и степента на намаление, не се счита, че едновременното приложение на валпроевата киселина с карбапенемни средства може да се овладее и затова трябва да се избягва (вж. точка 4.4).

Перорални антикоагуланти

Едновременното приложение на антибиотици с варфарин може да увеличи антикоагулантните ефекти. Има много съобщения за увеличаване на антикоагулантните ефекти при перорално приложение на антикоагуланти, включително варфарин, при пациенти, на които едновременно се прилагат антибактериални средства. Рискът може да варира в зависимост от индивидуалните



възрастта и общото състояние на пациента, така че е трудно да се прецени приносът на антибиотика за увеличаване на INR (международно нормализирано съотношение). Препоръчва се INR да се проследява често по време на едновременното приложение на антибиотици с перорални антикоагулантни средства и непосредствено след него.

4.6 Бременност и кърмене

Бременност

Не съществуват или има ограничено количество данни за употребата на меропенем при бременни жени.

Проучванията при животни не показват пряко или непряко вредно въздействие по отношение на репродуктивната токсичност (вж. точка 5.3).

Като предпазна мярка, за предпочитане е да се избягва употребата на меропенем по време на бременност.

Кърмене

Не е известно дали меропенем се отделя в човешката кърма. Меропенем се открива в много ниски концентрации в кърмата на животните. Трябва да се вземе решението дали да се прекрати кърменето или да се прекрати лечението с меропенем, като се вземе предвид ползата от лечението за жената.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма проучвания за ефекта върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

При преглед на 4872 пациенти с 5026 експозиции на лечение 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 нежелани реакции, свързани с меропенем по отношение на лабораторните резултати са тромбоцитоза (1,6%) и повишени чернодробни ензими (1,5 – 4,3%)

Нежеланите реакции, изброени в таблицата с честота „неизвестна“, не са наблюдавани при 2367 пациенти, които са били включени в клинични изпитвания преди пускане на пазара, на които меропенем е прилаган интравенозно и интрамускулно, но за тях се съобщава след пускането на пазара.

В таблицата по-долу всички нежелани лекарствени реакции са изброени по системно-органна класификация и честота: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$); много редки ($< 1/10000$) и неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране по честота, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на сериозността.

Таблица 1

Системно-органен клас	Честота	Събитие
Инфекции и инфестации	Нечести	орална и вагинална кандидоза
Нарушения на кръвта и лимфната система	Чести	тромбоцитемия
	Нечести	еозинофилия, тромбоцитопения, левкопения, неутропения
	Неизвестна	агранулоцитоза, хемолитична анемия
Нарушения на имунната система	Неизвестна	ангиоедем, анафилаксия (вж. точки 4.3 и 4.4)



Нарушения на нервната система	Чести Нечести Редки	главоболие парестезии гърчове (вж. точка 4.4)
Гастроинтестинални нарушения	Чести Неизвестна	диария, повръщане, гадене, болки в корема колит, свързан с приема на антибиотик, (вж. точка 4.4)
Хепатобилиарни нарушения	Чести Нечести	повишаване на трансминазите, повишаване на алкалната фосфатаза в кръвта, повишаване на лактат дехидрогенезата в кръвта. повишаване на билирубина в кръвта
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести Нечести Неизвестна	обрив, сърбеж уртикария токсична епидермална некролиза, синдром на Stevens Johnson, еритема мултиформе.
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Нечести	увеличение на креатинина в кръвта, увеличение на уреята в кръвта,
Общи нарушения и състояния на мястото на приложението	Чести Нечести Неизвестна	възпаление, болка тромбофлебит болка в мястото на инжектиране

4.9 Предозиране

Може да е възможно относително предозиране при пациенти с бъбречно увреждане, ако дозата не се коригира както е описано в точка 4.2. Ограниченият опит след пускане на лекарствения продукт на пазара показва, че ако възникват нежелани реакции след предозиране, те съответстват на профила на нежеланите реакции, описани в точка 4.8, обикновено са леки по тежест и отшумяват след спиране или намаляване на дозата. Трябва да се помисли за симптоматично лечение.

При лица с нормална бъбречна функция настъпва бързо елиминиране чрез бъбреците.

Хемодиализата елиминира меропенем и неговия метаболит.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антибактериални средства за системна употреба, карбапенеми, АТС код: J01DH02

Начин на действие

Меропенем упражнява своята бактерицидна дейност като потиска синтеза на бактериалната клетъчна стена при Грам-положителните и Грам-отрицателните бактерии чрез свързване с пеницилин-свързващите протеини (ПСП).

Фармакокинетични/Фармакодинамични (ФК/ФД) отношения

Подобно на други бета-лактамни антибактериални средства, доказано е, че времето, през което концентрациите на меропенем превишават MIC ($T > MIC$) най-добре корелират с ефикаса



В предклинични модели меропенем демонстрира активност, когато плазмените концентрации надвишават MIC на организмите, причиняващи инфекция за около 40% от интервала на дозиране. Тази мишена не е установена клинично.

Механизъм на резистентност

Бактериалната резистентност към меропенем може да е резултат от: (1) намалена пропускливост на външната мембрана на Грам-отрицателни бактерии (поради намалена продукция на пурини) (2) намален афинитет на мишените ПСП (3) увеличена експресия на компонентите на ефлукс помпата и (4) образуване на бета-лактамази, които могат да хидролизират карбапенеми.

Съобщава се за локализирани групи инфекции, причинени от карбапенем-резистентни бактерии в Европейския съюз.

Няма свързана с мишената кръстосана резистентност между меропенем и средства от класовете хинолони, аминогликозиди, макролиди и тетрациклини. Въпреки това, бактериите могат да проявят резистентност към повече от един клас антибактериални средства, когато участващият механизъм включва непрпускливост и/или ефлукс помпа(-и).

Гранични стойности

Клиничните гранични стойности за MIC на Европейския комитет за определяне на антимикробната чувствителност (EUCAST) са представени по-долу.

Клинични гранични стойности за MIC на EUCAST за меропенем (2009-06-05, том 3.1)

Организъм	Чувствителен (mg/l)	(S)	Резистентен (mg/l)	(S)
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 8		> 8	
<i>Pseudomonas</i>	≤ 8		> 8	
<i>Acinetobacter</i>	≤ 8		> 8	
<i>Streptococcus</i> groups A, B, C, G	≤ 2		> 2	
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹	≤ 2		> 2	
Други стрептококи	2		2	
<i>Enterococcus</i>	-		-	
<i>Staphylococcus</i> ²	Забележка 3		Забележка 3	
<i>Haemophilus influenzae</i> ¹ и <i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 2		> 2	
<i>Neisseria meningitidis</i> ^{2,4}	≤ 0.25		> 0.25	
Грам-положителни анаероби	≤ 8		> 8	
Грам-отрицателни анаероби	≤ 8		> 8	
Гранични стойности, несвързани с видовете ⁵	≤ 8		> 8	



¹ Граничните стойности за меропенем за *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae* при менингит са 0,25/1 mg/L.

² Щамове със стойности на МИС над граничната стойност S/I са редки или все още не съобщава за такива. Идентификацията и изследванията на антимикробната чувствителност на всякакъв такъв изолат трябва да се повторят и ако резултатът се потвърди, изолатът трябва да се изпрати в референтна лаборатория. Докато се появят данни по отношение на клиничния отговор за потвърдените изолати с МИС над текущата гранична стойност на резистентност (в курсив) те трябва да се съобщават като резистентни.

³ За чувствителността на стафилококи към меропенем се съди от чувствителността към метицилин.

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

⁵ Граничните стойности, несвързани с видовете, са определени основно от ФК/ФД данни и са независими от МИС разпределенията на конкретните видове. Те са предназначени за използване за видовете, които не са посочени в таблицата и бележките под линия.

-- = Не препоръчва изследване на чувствителността, тъй като видът е лоша мишена за лечение с лекарствения продукт.

Разпространението на придобитата резистентност може да варира географски и във времето и за избрани видове и е желателно да има местна информация за резистентността, особено при лечение на тежки инфекции. При необходимост трябва да се потърси съвет от експерт, когато местните данни за резистентността са такива, че използването на антимикробния агент при някои инфекции е спорно.

Списъкът патогени, посочени в следващата таблица, е получен от клиничния опит и терапевтичните указания.

Обичайно възприемчиви видове

Грам-положителни аероби

*Enterococcus faecalis*⁵

Staphylococcus aureus (чувствителни на метицилин)⁵

Staphylococcus species (чувствителни на метицилин) включително *Staphylococcus epidermidis*

Streptococcus agalactiae (Група В)

Streptococcus milleri група (*S. anginosus*, *S. constellatus*, and *S. intermedius*)

Streptococcus pneumoniae

Streptococcus pyogenes (Група А)

Грам-отрицателни аероби

Citrobacter freundii

Citrobacter koseri

Enterobacter aerogenes

Enterobacter cloacae

Escherichia coli

Haemophilus influenzae

Klebsiella oxytoca

Klebsiella pneumoniae

Morganella morganii

Neisseria meningitidis

Proteus mirabilis

Proteus vulgaris

Serratia marcescens

Грам-положителни анаероби

Clostridium perfringens

Peptoniphilus asaccharolyticus



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

Грам-отрицателни анаероби

Bacteroides caccae

Bacteroides fragilis group

Prevotella bivia

Prevotella disiens

Видове, за които придобитата резистентност може да бъде проблем

Грам-положителни аероби

Enterococcus faecium^{§†}

Грам-отрицателни аероби

Acinetobacter species

Burkholderia cepacia

Pseudomonas aeruginosa

Организми с вродена резистентност

Грам-отрицателни аероби

Stenotrophomonas maltophilia

Legionella species

Други микроорганизми

Chlamydophila pneumoniae

Chlamydophila psittaci

Coxiella burnetii

Mycoplasma pneumoniae

[§] Видове, които показват естествена средна чувствителност

£ Всички метицилин-резистентни стафилококи са резистентни към меропенем

† Процент на резистентност $\geq 50\%$ при една или повече страни от ЕС.

5.2 Фармакокинетични свойства

При здрави индивиди средният елиминационен 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, спадащ до 205 ml/min при 2 g. Дози от 500, 1000 и 2000 mg, приложени чрез вливане в продължение на 30 минути, дават средни стойности на C_{max} от около 23, 49 и 115 µg/ml съответно, съответните стойности на AUC са 39,3, 62,3 и 153 µg/ml. След инфузия, продължаваща 5 минути, стойностите на C_{max} са 52 и 112 µg/ml съответно след дози от 500 и 1000 mg. Когато се прилагат многократни дози на 8 часа на пациенти с нормална бъбречна функция, няма натрупване на меропенем.

Едно проучване на 12 пациенти, на които се прилага меропенем 1000 mg на 8 часа след хирургическа операция за интраабдоминални инфекции показва сходни C_{max} и полуживот с тези на здрави индивиди, но по-голям обем на разпределение 27 l.

Разпределение

Средното свързване на меропенем с плазмените протеини е около 2% и не зависи от концентрацията. След бързо приложение (5 минути или по-малко) фармакокинетиката е биекспоненциална, но това е много по-малко изразено след 30-минутна инфузия. Доказано е, че меропенем прониква добре в някои телесни течности и тъкани: включително белите дробове, бронхиалните секрети, жлъчката, гръбначномозъчната течност, гинекологични тъкани, кожа, фасция, мускули и перитонеални ексудати.



Метаболизъм

Меропенем се метаболизира чрез хидролиза на бета-лактамния пръстен, като се получава микробиологично неактивен метаболит. In vitro меропенем показва намалена чувствителност към хидролиза от човешка дехидропептидаза-I (DHP-I) в сравнение с имипенем и няма изискване за едновременно прилагане на DHP-I инхибитор.

Елиминиране

Меропенем се екскретира предимно непроменен от бъбреците; приблизително 70% (50 -75%) от дозата се екскретира непроменена в рамките на 12 часа. Още 28 % се възстановяват като микробиологично неактивен метаболит. Екскрецията чрез фекалиите представлява едва около 2% от дозата. Измереният бъбречен клирънс и ефектът на пробенецид показват, че меропенем претърпява и филтрация, и тубулна секреция.

Бъбречна недостатъчност

Бъбречното увреждане води до по-високи плазмени AUC и по-дълъг полуживот за меропенем. Имало е увеличаване на AUC 2,4 пъти при пациенти с умерено увреждане (CrCL 33-74 ml/min), 5 пъти при тежко увреждане (CrCL 4-23 ml/min) и 10 пъти при пациенти на хемодиализа (CrCL <2 ml/min) в сравнение със здрави лица (CrCL >80 ml/min). AUC на микробиологично неактивния метаболит с отворен пръстен е също така значително увеличена при пациенти с бъбречно увреждане. Препоръчва се коригиране на дозата при пациенти с умерено и тежко бъбречно увреждане (вж. точка 4.2).

Меропенем се изчиства чрез хемодиализа, с клирънс по време на хемодиализа приблизително 4 пъти по-висок от този при пациенти с анурия.

Чернодробна недостатъчност

Проучване при пациенти с алкохолна цироза не показва ефект на чернодробното заболяване върху фармакокинетиката на меропенем след многократно приложение.

Възрастни пациенти

Фармакокинетични проучвания при пациенти не са показали значими фармакокинетични разлики в сравнение със здрави лица с еквивалентна бъбречна функция. Модел на популацията, разработен по данни от 79 пациенти с интраабдоминална инфекция или пневмония, показва зависимост на централния обем от теглото и на клирънса от креатининовия клирънс и възрастта.

Педиатрия

Фармакокинетиката при бебета и деца с инфекция в дози от 10, 20 и 40 mg/kg показва стойности на Стах, приближаващи се до тези при възрастни съответно след дози от 500, 1000 и 2000 mg. Сравнението показва закономерна фармакокинетика между дозата и полуживота, подобна на тази наблюдавана при възрастни, при всички с изключение на най-малките пациенти (<6 месеца t1/2 1,6 часа). 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 дозата се отделя в урината в продължение на 12 часа като меропенем и други 12% като метаболит. Концентрациите на меропенем в гръбначномозъчната течност на деца с менингит са около 20% от едновременните плазмени нива, макар че има значителна вариабилност между отделните индивиди.

Фармакокинетиката на меропенем при новородени, нуждаещи се от антиинфекциозно лечение, показва по-голям клирънс при новородени с по-висока хронологична или гестационна възраст с общ среден полуживот 2,9 часа. Монте Карло симулация на базата на ФК модел на популацията показва, че дозова схема от 20 mg/kg на 8 часа постига 60% T> MIC за *Aeruginosa* при 95% от недоносените и 91% от доносените новородени.

Пациенти в старческа възраст



Фармакокинетични проучвания при здрави доброволци в старческа възраст (65-80 години) са показали намаляване на плазмения клирънс, което съответства на свързаното с възрастта намаляване на креатининовия клирънс и по-малко намаляване на небъбречния клирънс. Не се изисква корекция на дозата при пациенти в старческа възраст, освен в случаите на умерено до тежко бъбречно увреждане (вж. точка 4.2).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Изследванията върху животни показват, че меропенем има добра поносимост от страна на бъбреците. Хистологични данни за увреждане на бъбречните тубули са наблюдавани при мишки и кучета само при дози 2000 mg/kg и повече след еднократно приложение и при маймуни 500 mg/kg при 7-дневно проучване.

Меропенем обикновено се понася добре от централната нервна система. Ефекти са наблюдавани при изследвания за остра токсичност при гризачи при дози надвишаващи 1000 mg/kg.

Интравенозната LD₅₀ на меропенем при гризачи е по-голяма от 2000 mg/kg.

При проучвания след многократно приложение с продължителност до 6 месеца са наблюдавани само незначителни ефекти, включително намаляване на параметрите на червените кръвни клетки при кучета.

Няма данни за мутагенен потенциал при групата за конвенционални изследвания, както и данни за репродуктивната токсичност, включително тератогенен потенциал при проучвания при плъхове до 750 mg/kg и при маймуни до 360 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 млади животни в сравнение с възрастните. Лекарствената форма за интравенозно приложение се понася добре при изследванията върху животни.

Единственият метаболит на меропенем има подобен нисък профил на токсичност при изследванията върху 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 тези, посочени в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

Неотворен:
2 години

След реконституиране:



Реконституираният разтвор за интравенозно инжектиране или инфузия трябва да се използва веднага. Интервалът от време между началото на реконституирането и край на интравенозната инжекция или инфузия не трябва да надвишава един час.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.
Не замразявайте реконституирания разтвор.

6.5 Данни за опаковката

1348 mg прах в 30 ml в стъклен флакон тип 1 със сива бромобутилкаучукова запушалка, запечатана с предварително стерилизирани алуминиев обкат и защитна капачка(флип-оф) с пластмасов диск

Лекарственият продукт се предлага в единична опаковка с 1x1 и 10x1 флакона.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Инжектиране

Меропенем, който ще се използва за болус интравенозно инжектиране, следва да се реконституира със стерилна вода за инжекции (5 ml на 250 mg меропенем). Това осигурява приблизителна концентрация от 50 mg/ml. Реконституираните разтвори са безцветни до жълти.

Инфузия

За интравенозна инфузия флаконите меропенем могат да се реконституират директно с разтвори 0,9% натриев хлорид или 5% глюкоза за инфузия до краен обем от 50-200 ml.

Всеки флакон е само за еднократна употреба.

За приготвяне и приложение на разтвора трябва да се използва стандартна асептична техника.

Разтворът трябва да се разклаща преди употреба.

Всеки неупотребен продукт или негоден материал трябва да се унищожава в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Sandoz d.d.
Verovskova 57, 1000 Ljubljana, Словения

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

06/2010

