

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ТеваПенем 1 000 mg прах за инжекционен/инфузионен разтвор
TevaPenem 1 000 mg powder for solution for injection/infusion

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

Помощни вещества с известно действие:

Всеки флакон от 1 g съдържа 208 mg натриев карбонат, което е еквивалентно 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/инфузионен разтвор.

Бял до светло жълт кристален прах.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

ТеваПенем 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 общността пневмония и вътреболнична (нозокомиална) пневмония;
- бронхо-белодробни инфекции при кистозна фиброза;
- усложнени инфекции на пикочните пътища;
- усложнени коремни инфекции;
- инфекции по време на раждането и след него;
- усложнени инфекции на кожата и меките тъкани;
- остър бактериален менингит.

ТеваПенем може да се използва за лечение на пациенти с неутропения и висока температура, за която се подозира, че се дължи на бактериална инфекция.

Трябва да се преценят официалните указания относно подходящата употреба на антибактериални продукти.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

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

Относно приложената доза меропенем и продължителността на лечението трябва да се вземат предвид вида на лекуваната инфекция, включително нейната тежест и клиничния отговор.

Доза от до 2 g три пъти дневно при възрастни и юноши и доза до 40 mg/kg три пъти дневно при деца

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към Рег. № 20130336
Разрешение № 11-23677, 14-10-2013
Одобрение №



може да бъдат особено подходящи за лечение на някои видове инфекции, като нозокомиални инфекции, причинени от *Pseudomonas aeruginosa* или *Acinetobacter spp.*

Допълнителни съображения относно дозирането трябва да се имат пред вид при лечение на пациенти с бъбречна недостатъчност (вж. повече по-долу).

Възрастни и юноши

Инфекция	Прилагана доза на всеки 8 часа
Пневмония, включително придобита в общността пневмония и нозокомиална пневмония.	500 mg или 1 g
Бронхо-белодробни инфекции при кистозна фиброза	2 g
Усложнени инфекции на пикочните пътища	500 mg или 1 g
Усложнени коремни инфекции	500 mg или 1 g
Инфекции по време на раждането и след него	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

Начин на приложение

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 може да се приложи като интравенозна болусна инжекция за приблизително 5 минути. Данните за безопасност са ограничени по отношение приложението на доза от 2 g при възрастни, приложена като интравенозна болусна инжекция.

Бъбречно увреждане

Дозата за възрастни и юноши трябва да се коригира, когато креатининовият клирънс е под 51 ml/min, по начина показан по-долу. Данните в подкрепа на приложението на тези корекции на дозите за единична доза от 2 g са ограничени.

Креатининов клирънс (ml/min)	Доза (на база „единична“ доза в диапазона от 500 mg или 1 g или 2 g, вижте таблицата по-долу)	Честота
26-50	една единична доза	на всеки 12 часа
10-25	половин единична доза	на всеки 12 часа
<10	половин единична доза	на всеки 24 часа

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

Няма установени препоръки за дозиране при пациенти на перитонеална диализа.

Чернодробно увреждане

Не необходима корекция на дозата при пациенти с чернодробно увреждане (вж. точка 4.4).

Пациенти в старческа възраст

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

Педиатрична популация



Деца на възраст под 3 месеца

Безопасността и ефикасността на меропенем при деца на възраст под 3 месеца не е установена и оптималната схема на дозиране не е определена. В същото време, от ограничените фармакокинетични данни може да се предполага, че доза от 20 mg/kg на всеки 8 часа може да е подходяща схема (вж. точка 5.2).

Деца на възраст от 3 месеца до 11 години и с телесно тегло до 50 kg

Препоръчителните схеми за дозиране са дадени на таблицата по-долу:

Инфекция	Прилагана доза на всеки 8 часа
Пневмония, включително придобита в общността пневмония и нозокомиална пневмония	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 коремни 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 телесно тегло над 50 kg

Следва да се прилага дозата за възрастни.

Няма опит с деца с бъбречно увреждане.

Начин на приложение

Меропенем 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 може да се приложат като интравенозна болусна инжекция за приблизително 5 минути. Данните за безопасност са ограничени по отношение приложението на доза от 40 mg/kg при деца, приложена като интравенозна болусна инжекция.

За инструкции относно разтварянето на лекарствения продукт преди приложение, вижте точка 6.6. Преди употреба приготвеният разтвор трябва да се разклати и да се провери визуално за частици преди приложение. Трябва да се използват само бледо жълти разтвори, без видими частици.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Свръхчувствителност към други карбапенемни антибактериални продукти.

Тежка свръхчувствителност (напр. анафилактична реакция, тежка кожна реакция) към друг вид беталактамен антибактериален продукт (напр. пеницилини или цефалоспорини).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Изборът на меропенем за лечение на всеки отделен пациент трябва да взема пред вид доколко уместно е употребата на карбапенем антибактериален продукт на базата на фактори като тежест на инфекцията, разпространение на резистентност към останалите подходящи антибактериални продукти и риска от селектиране на резистентни на карбапенем бактерии.

Както при всички бета-лактамни антибиотици, има съобщения за сериозни и често фатални реакции на свръхчувствителност (вж. точки 4.3 и 4.8).



Пациенти с анамнеза за свръхчувствителност към карбапенеми, пеницилини или други бета-лактамни антибиотици, също да бъдат свръхчувствителни и към меропенем. Преди започване на лечение с меропенем, внимателно трябва да се проучи съществуването на предходни реакции на свръхчувствителност към бета-лактамни антибиотици.

Ако се развие тежка алергична реакция, лекарственият продукт трябва да бъде спряно и да се предприемат подходящи мерки.

За свързани с антибиотици колит и псевдомембранозен колит се съобщава при почти всички анти-бактериални продукти, включително меропенем, като тежестта може да варира от лека до животозастрашаваща. Поради това е важно да се има пред вид тази диагноза при пациенти с персистираща диария по време или след приложение на меропенем (вж. точка 4.8). Трябва да се прецени спиране на лечението с меропенем и приложението на специфично лечение за *Clostridium difficile*. Лекарствени продукти, които потискат перисталтиката не трябва да се дават.

Рядко се съобщава за гърчове при лечение с карбапенеми, включително меропенем (вж. точка 4.8).

По време на лечение с меропенем трябва непрекъснато да се наблюдава и чернодробната функция, поради риска от чернодробна токсичност (чернодробна дисфункция с холестаза и цитолиза) (вж. точка 4.8).

Употреба при пациенти с чернодробно заболяване: пациенти с предходни чернодробни нарушения трябва да са под непрекъснат контрол на чернодробната функция по време на лечение с меропенем. Не се налага корекция на дозата (вж. точка 4.2).

По време на лечение с меропенем може да се развие положителен директен или индиректен тест на Кумбс.

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

ТеваПенем съдържа натрий.

Този лекарствен продукт съдържа приблизително 4.0 mEq натрий на 1.0 g доза, което трябва да се има пред вид от пациенти на контролиран прием на натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за взаимодействията на лекарствения продукт с изключение на пробеницид.

Пробеницид се конкурира с меропенем за активна тубуларна секреция и така потиска бъбречната екскреция на меропенем, като ефектът е повишаване на елиминационния полу-живот и плазмената концентрация на меропенем. Пробеницид трябва да се прилага едновременно с меропенем с повишено внимание.

Потенциалният ефект на меропенем върху белтъчното свързване на други лекарствени продукти или метаболизма не е бил проучен. В същото време белтъчното свързване е толкова слабо, че на базата на този механизъм не би трябвало да се очакват взаимодействия с други съединения.

За понижаване на кръвните нива на валпроевата киселина се съобщава при едновременното ѝ приложение с карбапенемни продукти, което води до 60-100 % понижаване на нивата на валпроевата киселина за около два дни. Поради бързото начало и размера на понижението, едновременното ѝ приложение на валпроева киселина и карбапенемни продукти не се счита за възможно за повишаване и поради това трябва да се избягва (вж. точка 4.4).



Орални антикоагуланти

Едновременното приложение на антибиотици с варфарин може да усилва неговите антикоагулантни ефекти. Има съобщения за повишение на антикоагулантните ефекти на перорално прилагани антикоагулантни продукти, включително варфарин, при пациенти, които едновременно получават антибактериални продукти. Рискът може да варира в зависимост от подлежаща инфекция, възраст и общо състояние на пациента, така че приносът на антибиотика в повишаването на INR (международно нормализирано съотношение) трудно може да бъде оценен. Препоръчва се INR да бъде често мониториран по време и малко след едновременното приложение на антибиотици и перорални антикоагуланти.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват или са ограничени данните за използването на меропенем при бременни жени.

Проучванията с животни не показват съществуването на директен или индиректен вреден ефект по отношение на репродуктивната токсичност (вж. точка 5.3).

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

Кърмене

Не е известно дали меропенем се екскретира в кърмата при хора. Меропенем се открива в много ниски концентрации в кърмата при животни. Трябва да се вземе решение дали да се спре кърменето или да се спре/да не се започва лечението с меропенем, като се вземе пред вид ползата от лечението за майката.

Фертилитет

Липсва информация относно ефектите на меропенем върху фертилитета.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма проведени проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

При обзор върху 4 872 пациенти с 5 026 терапевтични експозиции на меропенем, най-често съобщаваните свързани с меропенем нежелани лекарствени реакции са диария (2,3%), обрив (1,4%), гадене/повръщане (1,4 %) и възпаление на мястото на инжектиране (1,1%). Най-често съобщаваните свързани с меропенем отклонения в лабораторните показатели, са тромбоцитоза (1,6 %) и повишени стойности на чернодробните ензими (1,5-4,3 %).

Изброените в таблицата нежелани лекарствени реакции като такива „с неизвестна честота“ не са наблюдавани при 2 367 пациенти, включени в пре-регистрационни клинични проучвания с интравенозно и интрамускулно приложение на меропенем, в пост-маркетинговия период.

В таблицата по-долу всички нежелани лекарствени реакции са изброени по системо-органен клас 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 с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). Във всяка група по честота, нежеланите лекарствени реакции са представени с намаляваща сериозност.

Таблица 1

Система орган клас	Честота	Събитие
Инфекции и инфестации	Нечести	орална и вагинална кандидоза
Нарушения на кръвоносната и	Чести	тромбоцитемия



лимфната система	Нечести	еозинофилия, тромбоцитопения, левкопения, неутропения
	С неизвестна честота	агратнулоцитоза, 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, коремна болка
	С неизвестна честота	свързан с антибиотика колит (вж. точка 4.4).
Хепатобилиарни нарушения	Чести	повишени трансминази, повишена кръвна алкална фосфатаза, повишена кръвна лактат дехидрогеназа
	Нечести	повишен билирубин в кръвта
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	обрив, сърбеж
	Нечести	уртикария
	С неизвестна честота	токсична епидермална некролиза, Синдром на Stevens-Johnson, множествена еритема
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Нечести	повишен креатинин в кръвта, повишена урея в кръвта
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Чести	възпаление, болка
	Нечести	тромбофлебит
	С неизвестна честота	болка в мястото на инжектиране

4.9 Предозиране

Относително предозиране е възможно при пациенти с бъбречно увреждане, ако дозата не бъде коригирана, както е описано в точка 4.2. Ограниченият пост-маркетингов опит показва, че ако се развият нежелани реакции след предозиране, те са консистентни с профила на нежеланите реакции, описан в точка 4.8, обикновено са леки и преминават при спиране приложението на медикамента или намаляване на дозата. Трябва да се провежда симптоматично лечение.

При лица с нормална бъбречна функция, ще има бързо бъбречно елиминиране.

При хемодиализа се отстраняват меропенем и неговите метаболити.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антибактериални продукти за системно използване, карбапенеми, АТС код: J01DH02

Начин на действие

Меропенем осъществява своята антибактериална дейност чрез потискане на синтеза на клетъчната стена при Грам-положителни и Грам-отрицателни бактерии чрез свързване към пеницилин свързващите протеини (PBPs).



Взаимоотношение фармакокинетика/фармакодинамика (ФК/ФД)

Подобно на другите бета-лактамни антибактериални продукти, времето, през което концентрациите на меропенем надвишават MIC ($T > MIC$) е най-добре свързано с ефикасността. В предклинични модели меропенем демонстрира активност, когато плазмените концентрации надвишават MIC на инфектиращите микроорганизми в приблизително 40 % от интервала на дозиране. Тази цел не е установена клинично.

Механизъм на резистентност

Бактериалната резистентност към меропенем може да бъде в резултат на: (1) намалена пропускливост на външната мембрана на Грам-отрицателните бактерии (поради намалена продукция на порини), (2) намален афинитет на целевите PBP's, (3) повишена експресия на ефлукс помпените компоненти и (4) продукция на бета-лактамази, които могат да хидролизират карбапенемите.

Локализирани инфекциозни кълстери от резистентни на карбапенемни бактерии се наблюдават в Европейския съюз.

Няма кръстосана резистентност на база целеви микроорганизми между меропенем и продуктите от класовете на хинолони, аминогликозиди, макролиди и тетрациклини. В същото време, бактериите може да проявяват резистентност към повече от един клас антибактериални продукти, когато действащият механизъм включване нарушен пермеабилитет и/или ефлукс помпа(и).

Гранични точки

Клиничните гранични точки на Европейската комисия за изследване на антимикробната чувствителност (EUCAST) по отношение изследването на MIC са представени по-долу.

Клинични MIC гранични точки за меропенем на EUCAST (2009-06-05, v 3.1)		
Микроорганизъм	Чувствителност (S) (mg/l)	Резистентност (R) (mg/l)
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 2	> 8
<i>Pseudomonas</i>	≤ 2	> 8
<i>Acinetobacter</i>	≤ 2	> 8
<i>Streptococcus</i> групи 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	≤ 2	> 8
Грам-отрицателни анаероби	≤ 2	> 8
Несвързани видово гранични точки ⁵	≤ 2	> 8

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

² Щамове със стойности за MIC над S/I граничната стойност са редки или още не са отчитани. Тестовете за идентификация и антимикробна чувствителност на подобен изолат трябва да се повторят и ако резултатът се потвърди, изолатът трябва да бъде изпратен в референтна лаборатория. Докато съществуват доказателства по отношение на клиничен отговор за потвърдени изолати с MIC над текущата гранична стойност за резистентност (с курсив) те трябва да се отчитат като резистентни.

³ Чувствителността на стафилококите към меропенем се подсказва от чувствителността към метицилин.

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



⁵ Неспецифично свързани гранични стойности са били определяни основно от данните за ФК/ФД и са независими от разпределението на МІС в съответните видове. Те не се използват за видове, които не са споменати в таблицата и в бележките под линия.

-- = Не се препоръчва изследване за чувствителност, тъй като видът е лоша цел за лечение с лекарствения продукт.

Разпространението на придобитата резистентност може да варира географски и във времето за избраните видове, а местната информация за резистентност е желателна, особено при лечение на тежки инфекции. Според необходимостта, трябва да се търси експертно мнение, когато местното разпространение на резистентността е такова, че използването на продукта поне при няколко вида инфекции, е под въпрос.

Следващата таблица с изброени патогени е на базата на клиничния опит и терапевтичните указания.

Често чувствителни видове

Грам-положителни аероби

Enterococcus faecalis

Staphylococcus aureus (чувствителни на метицилин)⁵

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

Streptococcus agalactiae (Група В)

Групата 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 видове (включително *P. micros*, *P. anaerobius*, *P. magnus*)

Грам-отрицателни анаероби

Bacteroides caccae

Групата на *Bacteroides fragilis*

Prevotella bivia

Prevotella disiens



Видове, за които придобитата резистентност може да е проблем

Грам-положителни аероби

Enterococcus faecium^{sf}

Грам-отрицателни аероби

Вид *Acinetobacter*

Burkholderia cepacia

Pseudomonas aeruginosa

Присъщо резистентни микроорганизми

Грам-отрицателни аероби

Stenotrophomonas maltophilia

Legionella species

Други микроорганизми

Chlamydophila

pneumoniae

Chlamydophila psittaci

Coxiella burnetii

Mycoplasma pneumoniae

^sВидове, които показват естествена междинна чувствителност

^εВсички резистентни на метицилин стафилококи са резистентни на меропенем

[†]Честота на резистентност $\geq 50\%$ в една или повече държави на ЕС

5.2 Фармакокинетични свойства

При здрави участници средния плазмен полу-живот 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, като спада до 205 ml/min при 2 g. Дози от 500, 1000 и 2000 mg инфузирани за 30 минути дават стойности на C_{max} съответно приблизително 23, 49 и 115 µg/ml, съответните стойности на AUC са 39,3, 62,3 и 153 µg.h/ml. След инфузия за 5 минути, стойностите за C_{max} са 52 и 112 µg/ml след дози съответно 500 и 1000 mg. Когато се прилага многократно дозиране през 8 часа на участници с нормална бъбречна функция, акумулиране на меропенем не се наблюдава.

Проучване с 12 пациенти, на които е прилаган меропенем 1000 mg на 8 след операция за коремна инфекция, показва сходни C_{max} и полу-живот с тези на здрави участници, но по-голям обем на разпределение - 27 l.

Разпределение

Средното плазмено белтъчно свързване на меропенем е приблизително 2 % и не зависи от концентрацията. След бързо приложение (5 минути или по-малко) фармакокинетиката е биекспоненциална, но това е много по-малко видимо след 30 минути инфузия. Установено е, че меропенем прониква добре в няколко различни телесни течности и тъкани, включително бели дробове, бронхиални секрети, жлъчка, цереброспинална течност, гинекологични тъкани, кожа, фасция, мускули и перитонеален ексудат.

Метаболизъм

Меропенем се метаболизира чрез хидролиза на бета-лактамния пръстен, генерираща микробиологично неактивен метаболит. Ин витро меропенем показва намалена възприемливост към хидролиза с човешка дехидропептидаза-I (DHP-I) в сравнение с имипенем и няма изискване за съпровождащо приложение на DHP-I инхибитор.



Елиминиране

Меропенем основно се екскретира непроменен през бъбреците; приблизително 70 % (50 –75 %) от дозата се екскретира непроменена до 12 часа. Още 28% се възстановяват като микробиологично неактивен метаболит. Елиминирането с изпражненията представлява приблизително 2% от дозата. Измереният бъбречен клирънс и ефектът на пробеницид показват, че меропенем преминава едновременно през филтриране и тубуларна секреция.

Бъбречна недостатъчност

Бъбречното увреждане води до по-висока плазмена AUC и по-продължително време на полу-живот на меропенем. Има повишение 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), когато се прави сравнение със здрави индивиди (CrCL >80 ml/min). AUC на микробиологично неактивен метаболит с отворен пръстен също нараства значително при пациенти с бъбречно увреждане. Препоръчва се корекция на дозата при пациенти с умерено и тежко бъбречно увреждане (вж. точка 4.2).

Меропенем се отстранява с хемодиализа, като клирънсът по време на хемодиализа е приблизително 4 пъти по-висок отколкото при пациенти с анурия.

Чернодробна недостатъчност

Проучване при пациенти с алкохолна цироза показва, че няма ефект от страна на чернодробното заболяване върху фармакокинетиката на меропенем при многократно дозиране.

Възрастни пациенти

Фармакокинетичните проучвания при пациенти не показват значими фармакокинетични разлики в сравнение със здрави индивиди с еквивалентна бъбречна функция. Популационен модел, създадено върху данни от 79 пациенти с коремна инфекция или пневмония, показва зависимост на централния обем от телото и на клирънса от креатининовия клирънс с напредване на възрастта.

Педиатрична популация

Фармакокинетиката при новородени и деца с инфекция, при дози от 10, 20 и 40 mg/kg, показва стойности на Стах приблизителни до тези на възрастни след дози съответно 500, 1000 и 2000 mg. Сравнението показва консистентна фармакокинетика между дозите и времето на полу-живот, сходна с наблюдаваната при възрастни при всички с изключение на по-малките деца (<6 месеца $t_{1/2}$ 1,6 часа). Средните стойности за клирънс 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 екскретира в урината за 12 часа като меропенем, с допълнителни 12 % като метаболит. Концентрациите на меропенем в ЦСТ на деца с менингит са приблизително 20 % от съответните плазмени нива, макар че има сигнификантна вътре-индивидуална вариабилност.

Фармакокинетиката на меропенем при новородени, при които се налага анти-инфекциозно лечение, показва по-висок клирънс при новородени с по-висока хронологична или гестационна възраст, с общо средно време на полу-живот от 2,9 часа. Монте Карло симулация на база популационен ФК модел показва, че схема на дозиране от 20 mg/kg на 8 часа постига 60 % T>MIC за *P. aeruginosa* при 95 % от недоносените и 91 % от напълно износените новородени.

Старческа възраст

Фармакокинетичните проучвания при здрави индивиди в старческа възраст (65-80 години) показва понижени плазмени клирънси, който корелира със свързаното с възрастта намаление на креатининовия клирънс и по-слабо намаление при небъбречния клирънс. Не се налага корекция на дозата при пациенти в старческа възраст, освен в случай с 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 бъбрека. Хистологично доказателство за бъбречно тубуларно увреждане се наблюдава при мишки и кучета само в дози от 2000 mg/kg и нагоре, след еднократно приложение и при маймуни при 500 mg/kg при проучване продължило 7 дни.

Меропенем като цяло се понася добре от централната нервна система. Ефекти се наблюдават при проучвания с остра токсичност при гризачи, в дози надвишаващи 1000 mg/kg.

IV LD₅₀ на меропенем при гризачи е по-висока от 2000 mg/kg.

При проучвания с многократно дозиране с продължителност до 6 месеца се наблюдават само слаби ефекти, включително понижение на параметрите на червените кръвни клетки при кучета.

Няма данни за мутагенен потенциал при конвенционална група тестове и няма данни за репродуктивна токсичност, включително тератогенен потенциал в проучвания при плъхове с доза до 750 mg/kg и при маймуни до 360 mg/kg.

Няма данни за повишена честота на абортите при 500 mg/kg в предварително проучване с маймуни. Няма данни за повишена чувствителност към меропенем при млади в сравнение с възрастни животни. Интравенозната форма се понася добре при проучвания с животни.

Единственият метаболит на меропенем е със сходен профил на токсичност в проучвания с животни.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев карбонат, безводен

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, освен споменатите в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

4 години

След разтваряне:

Пригответените разтвори за интравенозна инжекция или инфузия трябва да се използват незабавно. Интервалът от време между началото на разтварянето и края на интравенозната инжекция или инфузия не трябва да надвишава един час.

Пригответеният разтвор не трябва да се замразява.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква особени условия за съхранение.

За условията на съхранение след разтваряне на лекарствения продукт, вижте точка 6.3.

6.5 Данни за опаковката



1 348 mg прах в 30 ml тип I или тип III безцветни стъклени флакони със запушалка от бутилова гума (тип I) и запечатан със сива алуминиева капачка.

Лекарственият продукт се доставя в опаковки с 1 или 10 флакона.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Инжекция

За да бъде използван като еднократно приложена инжекция (болусна инжекция) меропенем трябва да се разтвори със стерилна вода за инжекции до крайна концентрация от 50 mg/mL.

Инфузия

За интравенозна инфузия, флаконите с меропенем може да се разтворят директно в натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) инфузионен разтвор или глюкоза 50 mg/ml (5 %) инфузионен разтвор, до крайна концентрация 1 до 20 mg/ml.

Всеки флакон е само за еднократна употреба.

При приготвяне и приложение на разтвора, трябва да се прилагат стандартни асептични техники.

Преди употреба приготвеният разтвор трябва да се разклати и да се провери визуално за частици преди приложение. Трябва да се използват само бледо жълти разтвори, без видими частици.

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Тева Фармасютикълс България ЕООД
ул. Н. В. Гогол 15, ет. 1
София 1124
България

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Регистрационен №

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

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

