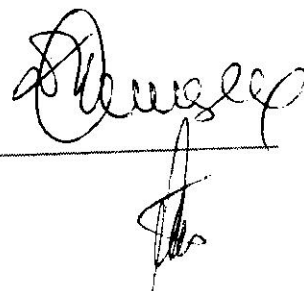


MEROPENEM KABI®

Прашок за раствор за инјектирање или инфузија



**ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНТЕ
НА ЛЕКОТ**

MEROPENEM KABI®

Meropenem

Прашок за раствор за инјектирање или инфузија

1. ЗАШТИТЕНО ИМЕ НА МЕДИЦИНСКИОТ ПРОИЗВОД

MEROPENEM KABI® 500 mg прашок за раствор за инјектирање или инфузија.

MEROPENEM KABI® 1 g прашок за раствор за инјектирање или инфузија.

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

MEROPENEM KABI® 500 mg прашок за раствор за инјектирање или инфузија

Секоја вијала содржи меропенем трихидрат еквивалентно на 500 mg анхидриран меропенем.

Содржината на натриум во една вијала изнесува 1.96 mmol (45.13 mg)

MEROPENEM KABI® 1 g прашок за раствор за инјектирање или инфузија

Секоја вијала содржи меропенем трихидрат еквивалентно на 1 g анхидриран меропенем.

Содржината на натриум во една вијала изнесува 3.92 mmol (90.25 mg)

За комплетната листа на ексципиенси видете дел 6.1

3. ФАРМАЦЕВТСКА ДОЗИРАНА ФОРМА

Прашок за раствор за инјектирање или инфузија.
Бел до светло жолт прашок.

4. КЛИНИЧКИ ОСОБЕНСОТИ

4.1 ТЕРАПЕВТСКИ ИНДИКАЦИИ

MEROPENEM KABI е наменет за третман на следните инфекции кај возрасни и деца над 3 месечна возраст (види дел 4.4 и 4.5):

- Пневмонија, вклучувајќи вонболнички стекната пневмонија и нозокомијална пневмонија;
- Бронхо-пулмонални инфекции кај цистична фиброза;



MEROPENEM KABI®

Прашок за раствор за инјектирање или инфузија

- Комплицирани инфекции на уринарен тракт;
- Комплицирани интра-абдоминални инфекции;
- Интра- и пост-партанлни инфекции;
- Комплицирани инфекции на кожата и меките ткива;
- Акутен бактериски менингитис/

MEROPENEM KABI може да се користи за третман на неутропенични пациенти со треска за која е суспектно дека е предизвикана од бактериска инфекција.

Треба да се почитуваат официјалните водичи за адекватна употреба на антибактериски лекови.

4.2 ДОЗИРАЊЕ И НАЧИН НА УПОТРЕБА

Во табелата подолу се дадени општите препораки за дозирање.

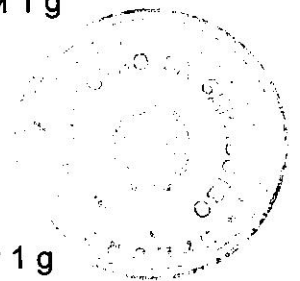
Администрираната доза на меропенем и времетраењето на третманот треба да зависат од типот на инфекцијата што треба да се третира, вклучувајќи ја нејзината тежина и клиничкиот одговор.

Дози до 2 g три пати на ден кај возрасни и адолесценти и дози до 40 mg/kg три пати на ден кај деца може да бидат соодветни при третман на некои типови на инфекции, како што се нозокомијални инфекции предизвикани од *Pseudomonas aeruginosa* или *Acinetobacter* spp.

Посебен режим на дозирање е потребен кај пациенти со бубрежна инсуфициенација (види подолу).

Возрасни и адолесценти

Инфекција	Дозата треба да се администрира на секои 8 часа
Пневмонија вклучувајќи вон-болнички стекната пневмонија и нозокомијална пневмонија	500 mg или 1 g
Брнохо-пулмонални инфекции кај цистична фиброза	2 g
Комплицирани инфекции на уринарниот тракт	500 mg or 1 g
Комплицирано интра-абдоминални инфекции	500 mg or 1 g



MEROPENEM KABI®

Прашок за раствор за инјектирање или инфузија

Интра- и постпартални инфекции	500 mg or 1 g
Компицирани инфекции на кожата и меките ткива	500 mg or 1 g
Акутен бактериски менингитис	2 g
Третман на неутропенични пациенти со треска	1 g

Меропенем најчесто се дава со интравенска инфузија во период од приближно 15 до 30 минути (види дел 6.2, 6.3 и 6.6).

Алтернативно, може да се даваат дози до 1 g во форма на интравенска болус инјекција во период од приближно 5 минути. До сега има само ограничени достапни податоци за безбедноста на администрацијата на дози од 2 g кај возрасни во форма на интравенска болус инјекција.

Бубрежни нарушувања

Дозите за возрасни и адолесценти треба да се прилагодат кога клиренсот на креатинин е помал од 51 ml/min, како што е покажано подолу. До сега има само ограничени податоци кои ја поткрепуваат апликацијата на дози од 2 g.

Клиренс на креатинин (ml/min)	Доза (базирано на "единица" дозажен ранг на 500 mg или 1 g, видете ја табелата подолу)	Фреквенција
26 – 50	Една единица доза	На секои 12 часа
10-25	Половина од една единица доза	На секои 12 часа
< 10	Половина од една единица доза	На секои 24 часа

Меропенем се отстранува со хемодијализа и хемофилтрација. Потребната доза треба да се администрира по завршување на хемодијализниот циклус.

Нема утврдени препораки за дозирање кај пациенти на перитонеална дијализа.

Хепатални нарушувања

Не е потребно прилагодување на дозата кај пациенти со хепатални нарушувања (види дел 4.4).

Дозирање кај постари пациенти

Не е потребно прилагодување на дозата кај постарите пациенти со нормална бубрежна функција или вредности на клиренс на креатинин повисок од 50 ml/min.

Педијатриска популација

Деца под 3 месечна возраст

Безбедноста и ефикасноста на меропенем кај деца под 3 месечна возраст не е утврдена и не е идентификуван оптимален режим на дозирање. Меѓутоа, лимитирани фармакокинетски податоци сугерираат дека 20 mg/kg на секои 8 часа може да бидат адекватен режим (види дел 5.2).

Деца на возраст од 3 месеци до 11 години и тешки до 50 kg телесна тежина

Инфекција	Дозата треба да се администрира на секои 8 часа
Пневмонија вклучувајќи вон-болнички стекната пневмонија и нозокомијална пневмонија	10 mg или 2 mg/kg
Брнохо-пулмонални инфекции кај цистична фиброза	40 mg/kg
Комплицирани инфекции на уринарниот тракт	10 или 20 mg/kg
Комплицирано интра-абдоминални инфекции	10 или 20 mg/kg
Компицирани инфекции на кожата и меките ткива	10 или 20 mg/kg
Акутен бактериски менингитис	40 mg/kg
Третман на фебрилни неутропенични пациенти	20 mg/kg

Деца потешки од 50 kg

Треба да се администрира дозата за возрасни.

Нема искуства од употреба кај деца со бубрежни нарушувања.

Меропенем најчесто се дава со интравенска инфузија во период од приближно 15 до 30 минути (види дел 6.2, 6.3 и 6.6). Алтернативно, може да се даваат дози до 20 mg/kg во форма на интравенска болус инјекција во период од приближно 5 минути. До сега има само ограничени достапни податоци за безбедноста на администрацијата на дози од 40 mg/k кај деца во форма на интравенска болус инјекција.

4.3 КОНТРАИНДИКАЦИИ

- Преосетливост кон активната супстанција или кон било кој друг ексципиентс
- Преосетливост кон било кој друг карбапенем антибактериски лек
- Тешка преосетливост (пр. анафилактички реакции, тешки кожни реакции)

кон било кој друг тип на беталактамски антибактериски лек (пр. пеницилини или цефалоспорини).

4.4 ПОСЕБНИ МЕРКИ НА ПРЕТпазливост и ПРедупредувања

При изборот на меропенем за третман на некој пациент треба да се има во предвид соодветноста од употреба на карбапенемски антибактериски лек базирано на факторите како што се тежината на инфекцијата, преваленцата на резистентност кон други погодни антибактериски лекови и ризикот на изборот за карбапенем-резистентни бактерии.

Како и со другите бета-лактамски антибиотици, регистрирани се сериозни и понекогаш фатални хиперсензитивни реакции (види дел 4.3 и 4.8).

Пациентите со историја на преосетливост на карбапенеми, пеницилини или други бета-лактамски антибиотици исто така може да бидат преосетливи на меропенем. Пред започнувањето на терапијата со меропенем треба посебно да се обрне внимание на претходни реакции на преосетливост кон бета-лактамски антибиотици.

Во колку се јават тешки алергиски реакции, треба да се прекине со употребата на лекот и да се превземат соодветни мерки.

Колитис асоциран со антибиотици и псевдомембранозен колитис се регистрирани скоро со сите антибактериски лекови, вклучувајќи го и меропенем, а кој во однос на својата тежина може да се движи во ранг од благ до по живот опасен. Поради тоа, важно е да се смета на него при поставувањето на дијагнозата кај пациенти со дијареа во текот или по администрацијата на меропенем (види дел 4.8).

Во предвид треба да се земе прекинување на терапијата со меропенем и примена на специфичен третман за *Clostridium difficile*. Не треба да се даваат медицински производи кои ја инхибираат перисталтиката.

Помалку често се регистрирани конвулзии во текот на третманот со карбапенеми, вклучувајќи го и меропенем (види дел 4.8).

Во текот на третманот со меропенем треба внимателно да се мониторира хепаталната функција поради ризикот од хепатална токсичност (хепатална дисфункција со холестаза и цитолиза) (види дел 4.8).

Употреба кај пациенти со заболувања на црниот дроб: пациентите со претходно постоечки заболувања на црниот дроб треба да ја контролираат функцијата на црниот дроб во текот на третманот со меропенем. Не е неопходно прилагодување на дозата (види дел 4.2).

Во текот на третманот со меропенем може да дојде до развој на позитивен директен или индиректен Combs-ов тест.

Комбинираната употреба на меропенем и валпроична киселина/натриум валпроат не се препорачува (види дел 4.5).

Меропенем Каби содржи натриум.

Меропенем каби 500 mg: лекот содржи приближно 2 mEq натриум во една доза од 500 mg, што треба да се има во предвид кај пациентите кои се на диета со контролиран внес на натриум.

Меропенем каби 1 g: лекот содржи приближно 4 mEq натриум во една доза од 1000 mg, што треба да се има во предвид кај пациентите кои се на диета со контролиран внес на натриум.

4.5 **ИНТЕРАКЦИИ СО ДРУГИ ЛЕКОВИ И ДРУГИ ФОРМИ НА ИНТЕРАКЦИИ**

Освен со пробенецид, не се спроведени интеракциони студии со други лекови. Пробенецид е во конкуренција со меропенем за активна тубуларна секреција поради што ја инхибира реналната екскреција на меропенем со ефект на зголемување на полуживотот на елиминација и плазматските концентрации на меропенем. Потребна е претпазливост во колку пробенецид се администрира истовремено со меропенем.

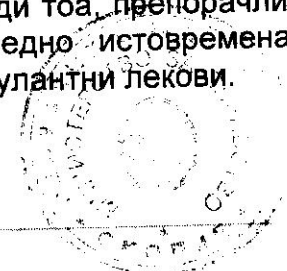
Потенцијалниот ефект на меропенем во однос на врзувањето за протеините на другите медицински производи или метаболизам не е испитуван. Меѓутоа, врзувањето за протеините е ниско поради што не се очекуваат интеракции со други соединенија на база на овој механизам.

Намалување на нивото на валпроична киселина е регистрирано кога меропенем е администриран истовремено со карбапенемски лекови, што резултирало со намалување на нивото на валпроична киселина за 60-100% во тек на приближно два дена. Поради брзиот почеток и опсегот на намалувањето, истовремената администрација на валпроична киселина со карбапенемски лекови треба да се избегнува (види дел 4.4).

Орални анти-коагуланси

Истовремената администрација на антибиотици со варфарин може да го зголемат неговиот антикоагулантен ефект. Регистрирани се повеќе случаи на зголемени анти-коагулантни ефекти на перорално администрирани анти-коагулантни лекови, вклучувајќи го и варфарин кај пациенти кои истовремено примале и антибактериски лекови.

Ризикот може да варира во зависност од постоечката инфекција, возраста и општиот статус на пациентот, поради што треба да се има предвид дека е понекогаш тешко да се процени потенцијалот на антибиотиците за зголемување на INR (international normalised ratio). Поради тоа, препорачливо е INR често да се мониторира во текот и непосредно истовремената администрација на антибиотиците со оралните анти-коагулантни лекови.



4.6 БРЕМЕНОСТ И ДОЕЊЕБременост

Нема или има само лимитирани податоци од употреба на меропенем кај бремени жени. Анималните студии не укажуваат на директни или индиректни штетни ефекти во однос на репродуктивната токсичност (види дел 5.3). Како мерка на предупредување, препорачливо е да се избегнува употреба на меропенем во текот на бременоста.

Лактација

Не е познато дали меропенем се излучува во хуманото млеко. Меропенем е детектибилен во многу ниски концентрации во анималното млеко. Мора да се донесе одлука дали да се прекине со доењето или да се прекине/да не се започнува терапијата со меропенем земајќи ја во предвид користа од терапијата за мајката.

4.7 ЕФЕКТИ НА ЛЕКОТ ВРЗ УПРАВУВАЊЕ СО МОТОРНО ВОЗИЛО ИЛИ МАШИНА

Не е спроведени студии за процена на ефектот врз способноста за возење и ракување со машини.

4.8 НЕСАКАНИ РЕАКЦИИ

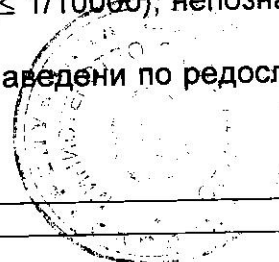
Од прегледот на 4872 пациенти во кои биле опфатени 5026 третмански експозиции, начесто регистрирани несакани дејства поврзани со употребата на меропенем биле дијареа (2.3%), раш (1.4%), мачнина/повраќање (1.4%) и инфламација на местото на инјектирање (1.1%). Начесто регистрирани лабораториски несакани настани поврзани со меропенем биле тромбоцитоза (1.6%) и зголемени хепатални ензими (1.5–4.3%).

Несаканите реакции наведени во табелата со фреквенција "непознато" не се регистрирани кај 2367-те пациенти кои биле вклучени во клиничките студии пред пуштање на лекот во промет, во кои меропенем е администриран интравенски и интрамускулно, туку се регистрирани во пост-маркетиншкиот период.

Во табелата подолу сите несакани реакции се наведени според систем орган класа и фреквенции: многу чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$); повремени ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); ретки ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); многу ретки ($\leq 1/10000$); непознато (не може да се утврди од расположивите податоци).

Во секоја група на фреквенции, несаканите дејства се наведени по редослед на намалување на сериозноста.

Систем	Орган	Класа	Фреквенција	Настан
--------	-------	-------	-------------	--------



Инфекции и инфестации Пореметувања во крвта и лимфниот систем	Помалку често	Орална и вагинална кандидијална
	Често	Тромбоциемија
	Помалку често	Еозинофилија, тромбоцитопенија, леукопенија, неутропенија
Пореметувања во имунолошкиот систем Пореметувања на нервниот систем	Непознато	Агранулоцитоза, хемолитичка анемија
	Непознато	Ангиоедем, анафилакса (види дел 4.3 и 4.4)
	Често	Главоболка
Гастроинтестинални пореметувања	Помалку често	Парестезии
	Ретко	Конвулзии (види дел 4.4)
	Често	Дијареа, повраќање, мачнина, стомачна болка
Хепатобилијарни пореметувања	Непознато	Колитис-асоциран со антибиотици (види дел 4.4)
	Често	Зголемени трансминази, зголемена крвна алкална фосфатаза, зголемена крвна LDH
	Помалку често	Зголемен билирубин во крвта
Кожни и поткожно ткивни пореметувања	Често	Раш, пруритус
	Помалку често	Уртикарија
	Непознато	Токсична епидермална некролиза, Stevens Johnson синдром, мултиформен еритем
Ренални и уринарни пореметувања	Помалку често	Зголемени вредности на креатинин во крвта, зголемени вредности на уреа во крвта
Општи нарушувања и состојби на местото на администрација	Често	Инфламација, болка
	Помалку често	Тромбофлебитис
	Непознато	Болка на местото на инјектирање

4.9 ПРЕДОЗИРАЊЕ

Релативно предозирање е можно кај пациенти со бубрежни оштетувања во колку дозата не е прилагодена како што е опишано во делот 4.2. Лимитираните пост-маркетиншки искуства укажуваат дека во колку се јават несакани реакции по предозирање, тие се состојат од профилот на несакани реакции опишани во делот 4.8 и обично се благи по својата тежина и се повлекуваат по прекинувањето на терапијата или намалување на дозата. Треба да се спроведе симптоматски третман.

Кај лица со нормална бубрежна функција, се очекува брза ренална елиминација.

Со хемодијализа се отстранува меропенем и неговите метаболити.



5.0 ФАРМАКОЛОШКИ ОСОБЕНОСТИ

5.1 ФАРМАКОДИНАМСКИ СВОЈСТВА

Фармакотерапевтска група: Антиботик за системска употреба, карбапеними

АТС код: J01DH02

Механизам на дејство

Меропенем манифестира бактерицидна активност преку инхибиција на синтезата на бактерискиот клеточен ѕид кај Грам-позитивните и Грам-негативните бактерии преку врзување за пеницилин-сврзните места (PBPs).

Фармакокинетска/Фармакодинамска (PK/PD) поврзаност

Слично на другите бета-лактамски антибиотици, времето кое што е потребно концентрациите на меропенем да ги надминат MIC ($T > MIC$) е покажано дека најдобро корелира со ефикасноста. Во претклиничките модели меропенем манифестирал активност кога плазматските концентрации ги надминувале MIC вредностите на инфективните организми за приближно 40% од дозниот интервал. Оваа целна вредност не е потврдена клинички.

Механизам на резистенција

Бактериската резистентност кон меропенем може да биде резултат на: (1) намалена пермеабилност на надворешната мембрана на Грам-негативните бактерии (поради намалена продукција на порини), (2) намален афинитет за PBPS целта, (3) зголемена експресија на компонентите на ефлуксната пумпа и (4) продукција на бета-лактамази кои може да ги хидролизираат карбапенемите.

Локализирани кластери на инфекцијата поради карбапенем-резистентни бактерии се регистрирани во Европската Унија.

Нема целно-базирана вкрстена резистентност помеѓу меропенем и лековите од групите на кинолони, аминогликозиди, макролиди и тетрациклини. Меѓутоа, бактериите може да манифестираат резистентност кон повеќе од една класа на антибиотици кога механизмот вклучува непермеабилност и/или ефлукс на пумпата (и).

Пресечни точки

Пресечните точки на Минималните инхибиторни концентрации (MIC) во однос на поделбата на микроорганизмите на осетливи, умерено осетливи и резистентни е дефинирана на следниов начин:

EUCAST clinical MIC breakpoints за меропенем (2009-06-05, верзија 3.1)

MEROPENEM KABI®

Прашок за раствор за инјектирање или инфузија

EUCAST clinical MIC breakpoints за меропенем (2009-06-05, верзија 3.1)

Организам	Осетливи (O) (mg/l)	Резистенти(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	> 2
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹	≤ 2	> 2
Други streptococci	2	2
<i>Enterococcus</i>	--	--
<i>Staphylococcus</i> ²	note 3	note 3
<i>Haemophilus influenzae</i> ¹ and <i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 2	> 2
<i>Neisseria meningitidis</i> ^{2,4}	≤ 0.25	> 0.25
Gram-позитивни анаероби	≤ 2	> 8
Gram-негативни анаероби	≤ 2	> 8
Не-специесноповрзани пресечни точки ⁵	≤ 2	> 8

¹ Меропенем пресечните точки за *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae* кај meningitis се 0.25/1 mg/L.

² Соеви со MIC вредности над S/I пресечните точки се ретки или до сега не се пријавени. Идентификацијата и антиминобните испитувања на осетливост на било кој изолат мора да бидат повторени во колку резултатот се потврди изолатот се испраќа во референтна лабораторија. До сега има податоци во однос на клиничкиот одговор за потврдени изолати со MIC над актуелните резистентни пресечни точки (во италики), тие треба да се пријавата како резистентни.

³ Осетливост на стафилококите кон меропенем е инфериорна од метицилин осетливоста.

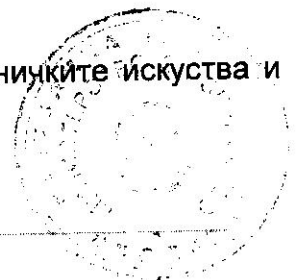
⁴ Меропенем пресечни точки за *Neisseria meningitidis* поврзани само за менингитис.

⁵ Не-специесно поврзани пресечни точки се регистрирани главно од PK/PD податоците и не зависат од MIC дистрибуцијата на специфичниот специес. Тие се за употреба за специеси кои не се вметнати во табелите и забелешките на долниот дел од страната.

-- = Не се препорачува испитување на осетливоста бидејќи специесот е лоша цел за терапија со лекот.

Преваленцата на стекната резистентност може да варира географски и со тек на времето за селектирани специеси, поради што се потребни локални информации за резистентноста, посебно кога се третираат тешки инфекции. Како неопходно, секогаш треба да се побара совет од експерт кога локалната преваленца на резистентност е таква што користа од употребата на лекот во најмалку неколку типови на инфекции е дискутабилна.

Следната табела со наведени патогени е добиена од клиничките искуства и тераписките водичи.



Обично осетливи специеси

Грам-позитивни аероби

Enterococcus faecalis[§]

Staphylococcus aureus (methicillin-осетлив)[£]

Staphylococcus species (methicillin-осетлив) вклучувајќи *Staphylococcus epidermidis*

Streptococcus agalactiae (Група В)

Streptococcus milleri group (*S. anginosus*, *S. constellatus*, и *S. intermedius*)

Streptococcus pneumoniae

Streptococcus pyogenes (Група А)

Грам-негативни 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-позитивни анаероби

Clostridium perfringens

Peptoniphilus asaccharolyticus

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

Грам-негативни анаероби

Bacteroides caccae

Bacteroides fragilis group

Prevotella bivia

Prevotella disiens

Специеси за кои стекнатата резистентност може да биде проблем

Грам-позитивни аероби

Enterococcus faecium^{§†}

Грам-негативни аероби

Acinetobacter species

Burkholderia cepacia

Pseudomonas aeruginosa



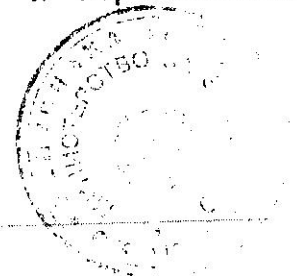
Инхерентно резистентни организми**Грам-негативни аероби***Stenotrophomonas maltophilia**Legionella species***Други микроорганизми***Chlamydophila pneumoniae**Chlamydophila psittaci**Coxiella burnetii**Mycoplasma pneumoniae*[§] Специеси кои покажуваат природна умерена осетливост^ε Сите метицилин-резистентни staphylococci се резистентни кон меропенем[†] Стапка на резистентност $\geq 50\%$ во една или повеќе ЕУ земји.**5.2 ФАРМАКОКИНЕТСКИ СВОЈСТВА**

Кај здрави лица просечниот плазматски полуживот изнесува приближно 1 час; просечниот волумен на дистрибуција изнесува приближно 0.25 l/kg (11-27), а просечниот клиренс 287 ml/min со доза од 250 mg кој паѓа на 205 ml/min со доза од 2 g. Дозите од 500, 1000 и 2000 mg инфундирани во тек на 30 минути даваат просечни вредности за C_{max} од приближно 23, 49 и 115 mcg/ml, што одговара на вредности за AUC од 39.3, 62.3 и 153 mcg.h/ml. После 5 минути инфузија вредностите за C_{max} изнесуваат 52 и 112 mcg после администрација на доза од 500, односно 1000 mg. Кога се администрираат мултипли дози на 8 часа кај здрави лица со нормална бубрежна инсуфициенција, не доаѓа до акумулација на меропенем.

Испитувањето кај 12 пациенти кај кои е администриран меропенем во доза од 1000 mg 8 часа пост-хируршки за интраабдоминални инфекции покажало компарабилен C_{max} и полуживот на елиминација во однос на здравите лица, но повисок волумен на дистрибуција 27 l.

Дистрибуција

Просечното врзување за плазматските протеини на меропенем изнесувало приближно 2% и било независно од дозата. После брза администрација (5 минути или помалку) фармакокинетиката е биекспоненцијална но тоа е многу помалку евидентно после 30 минути инфузија. За меропенем е покажано дека пенетрира добро во повеќе телесни течности и ткива: вклучувајќи ги белите дробови, бронхијалните секрети, жолчката, цереброспиналната течност, гинеколошките ткива, кожата, фасцијата, мускулите и перитонеалните ексудати.

Метаболизам

Меропенем се метаболизира преку хидролиза на бета-лактамскиот прстен, стварајќи микробиолошки неактивни метаболити. In vitro меропенем покажува намалена осетливост на хидролиза од хумана дехидропептидаза-I (DHP-I) во споредба со имипенем поради што нема потреба да се администрира истовремено со инхибитор на DHP-I.

Елиминација

Меропенем примарно се екскретира непроменет преку бубрезите; приближно 70% (50-75%) од одзата се екскретира непроменета во рамките на 12 часа. Додатни 28% се елиминираат како микробиолошки неактивни метаболити. На фекална елиминација отпаѓа само приближно 2% од дозата. Одредувањата на ренален клиренс и ефектот на пробенецид покажуваат дека меропенем подлежи на филтрација и тубуларна секреција.

Оштетена бубрежна функција

Реналните оштетувања резултираат со повисоки плазматски вредности за AUC и подолг полуживот на елиминација за меропенем. Регистрирано е зголемување на вредностите на AUC за 2.4 пати кај пациентите со умерени оштетувања (CrCL 33-74 ml/min), за 5 пати кај тешки оштетувања (CRCL 4-23 ml/min) и за 10 пати кај пациенти на хемодијализа (CrCL < 2 ml/min) во споредба со здравите лица (CRCL > 80 ml/min). Вредностите на AUC за микробиолошки неактивните метаболити со отворен прстен исто така бил значајно зголемен кај пациентите со ренални оштетувања. Препорачливо е прилагодување на дозата кај пациенти со умерени и тешки бубрежни оштетувања (види дел 4.2).

Меропенем се отстранува со хемодијализа со клиренс во текот на хемодијализата кој е приближно за 4 пати повисок отколку кај ануричните пациенти.

Оштетена хепатална функција

Испитувањата кај пациенти со алкохолна цироза не покажале ефекти на заболувањето на црниот дроб врз фармакокинетиката на меропенем по повеќекратно дозирање.

Возрасни пациенти

Фармакокинетските студии спроведени кај пациенти не покажале сигнификантни фармакокинетски разлики во однос на здравите лица со еквивалентна бубрежна функција. Популациониот модел развиен со податоците од 79 пациенти со интра-абдоминална инфекција или пневмонија покажал зависност на централниот волумен на тежината и клиренсот на клиренсот на креатинин и возраста.

Педијатриски пациенти



Фармакокинетиката кај доенчиња и деца со инфекции во дози од 10, 20 и 40 mg/kg покажала вредности за *Stax* приближно на оние кај возрасните после администрација на дози од 500, 1000, односно 2000 mg. Компарацијата покажала конзистентна фармакокинетика помеѓу дозите и полуживотот слично на онаа регистрирана кај возрасните кај сите но најмлади лица (<6 месеци t_{1/2} 1.6 часа). Просечните вредности на клиренсот на меропенем изнесувале 5.8 ml/min/kg (6-12 фодини), 6.2 ml/min/kg (2-5 години), 5.3 ml/min/kg (6-23 месеци) и 4.3 ml/min/kg (2-5 месеци). Приближно 60' од дозата се екскретира преку урината во тек на 12 часа како меропенем со доатни 12% во форма на метаболити. Концентрациите на меропенем во CSF кај деца со менингитис се приближно 20% од конкурентните плазматски нивоа иако постои сигнификатна интериндивидуална варијацијабилност.

Фармакокинетиката на меропенем кај новороденчиња кај кои бил потребен анти-инфективен третман покажала поголем клиренс кај новороденчињата со повисока хронолошка или гестациска возраст со вкупен полуживот на елиминација до 2.9 часа. Монте карло базираната симулација на популационен ПК модел покажала дека дозажниот режим од 20 mg/kg 8 часа се постигнува 60% T>MIC за *P. Aeruginosa* кај 95% од предвреме родените и 91% за новородените родени во термин.

Постари пациенти

Фармакокинетските студии кај здрави постари лица (65-80 години) покажале намалување во плазматскиот клиренс, што крелира со возрасно-асоцирано намалување на клиренсот на креатинин и помало намалување во не-реналниот клиренс. Не е потребно прилагодување на дозата кај постарите пациенти, освен во случаите на умерена до тешка бубрежна инсуфициенција (види дел 4.2).

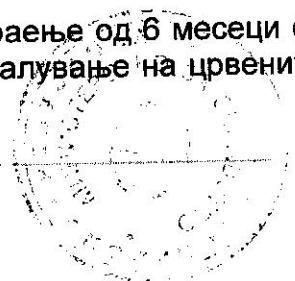
ПРЕТКЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ ЗА СИГУРНОСТА НА ЛЕКОТ

Анималните студии укажуваат дека меропенем добро се поднесува од страна на бубрезите. Хистолошки податоци за ренални тубуларни оштетувања се регистрирани кај глвци и кучиња само со дозите од 2000 mg/kg и повисоки после еднократна администрација и повисоки кај мајмуни со доза од 500 mg/kg во 7-дневна студија.

Меропенем генерално добро се поднесува од страна на централниот нервен систем. Ефекти се регистрирани во акутните токсиколошки студии кај глодари со дози повисоки од 1000 mg/kg.

IV LD₅₀ на меропенем кај глодари е повисока од 2000 mg/kg.

Во студиите со повторувана администрација до времетраење од 6 месеци се регистрирани само минорни ефекти кои вклучувале намалување на црвените крвни клетки кај кучињата.



Не се регистрирани знаци за мутаген потенцијал во серија на конвенционални тестови и не се регистрирани знаци за репродуктивна токсичност вклучувајќи тератоген потенцијал во студиите кај стаорци со дози до 750 mg/kg и мајмуни со дози до 360 mg/kg.

Регистриран е зголемен процент на абортуси со дози од 500 mg/kg во прелиминарната студија кај мајмуни.

Не се регистрирани податоци за зголемена сензитивност кон меропенем кај помладите во однос на возрасните животни. Интравенската формулација добро се поднесувала кај сите анимални специеси.

Метаболитите на меропенем имале сличен токсиколошки профил во анималните студии.

6.0 ФАРМАЦЕВТСКИ ОСОБЕНОСТИ

6.1 ЛИСТА НА ЕКСЦИПИЕНСИ

Анхидриран натриум карбонат

6.2 ИНКОМПАТИБИЛНОСТИ

Лекот не смее да се меша со други медицински производи со исклучок на оние наведени во дел 6.6.

6.3 РОК НА ТРАЕЊЕ

Пред отварање: 3 години од датумот на производство

По реконституција:

Реконституираните раствори за интравенска инјекција или инфузија треба веднаш да се употребат. Временскиот интервал помеѓу почетокот на реконституција и крајот на интравенското инјектирање или инфузија не треба да биде подолг од 1 час.

6.4 НАЧИН НА ЧУВАЊЕ

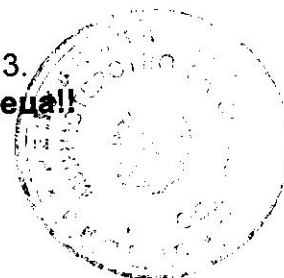
Да не се изложува на температура над 30°C.

Реконституираниот раствор да не се замрзнува.

За чување на реконституираниот раствор види дел 6.3.

Лекот да се чува на места подалеку од дофат на деца!

6.5 ПАКУВАЊЕ



MEROPENEM KABI®

Прашок за раствор за инјектирање или инфузија

МЕРОПЕНЕМ КАБИ 500 mg прашок за раствор за инјектирање или инфузија:
20 ml безбојни стаклени вијали и шишенца, затворени со бромобутил гумен затворац со алуминиумска капа.

МЕРОПЕНЕМ КАБИ 1 g прашок за раствор за инјектирање или инфузија:
20 ml безбојни стаклени вијали и шишенца, затворени со бромобутил гумен затворац со алуминиумска капа.

Големина на пакување:
10 x 1 вијала

6.6 ИНСТРУКЦИИ ЗА УПОТРЕБА, РАКУВАЊЕ И ДИСПОЗИЦИЈА

Интравенска инјекција:

Меропенем за интравенска болус инјекција треба да се реконституира со стерилна вода за инјекции (5 ml на 250 mg меропенем).

Интравенска инфузија:

За интравенска инфузија меропенем вијалите може директно да се реконституираат со 0.9% натриум хлорид или 5% раствор на глюкоза за инфузија.

Секоја вијала е само за еднократна употреба.

За припремање и администрација на растворот треба да се користат стандардни асептични техники.

Пред употреба растворот треба да се промеша.

Секој неупотребен производ или отпаден материјал треба да се отстранат согласно локалните барања.

7.0 ИМЕ И АДРЕСА НА НОСИТЕЛОТ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

„Рифам“ доо, ул.„Мара Угринова“ бр.144, Гостивар, Р.Македонија

8.0 БРОЈ И ДАТУМ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

9.0 ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ/ОБНОВА НА ОДОБРЕНИЕТО

10.0 ДАТУМ НА (ДЕЛУМНА) РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Октомври 2012