

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА МЕДИЦИНСКИОТ ПРОИЗВОД

Meropenem/Anfarm® прашок за раствор за инјектирање или инфузија.

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Meropenem/Anfarm® 500mg

Секоја вијала содржи меропенем трихидрат што одговара на 500 mg безводен меропенем.

Meropenem/Anfarm® 1g

Секоја вијала содржи меропенем трихидрат што одговара на 1 g безводен меропенем.

За целосна листа на ексципиенси види дел 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Прашок за раствор за инјектирање или инфузија.

Бел до бледо жолт прашок.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 Терапевтски индикации

Meropenem/Anfarm® е индициран за третман на следните инфекции кај возрасни и деца на возраст над 3 месеци (види дел 4.4 и 5.1):

- Пневмонија, вклучувајќи нозокомијална пневмонија
- Бронхо-пулмонални инфекции кај цистична фиброза
- Тешки инфекции на уринарниот тракт
- Тешки интраабдоминални инфекции
- Инфекции во тек на бременост и постпартални инфекции
- Тешки инфекции на кожата и меките ткива
- Акутен бактериски менингитис

Meropenem/Anfarm® може да се користи кај неутропенични пациенти со треска за која постои сомнеж дека е предизвикана од бактериска инфекција.

При примената на антибактериски агенси мора да се земат предвид официјалните препораки за соодветна примена на антибактериските агенси.

4.2 Дозирање и начин на употреба

Препорачаното дозирање е дадено во табелите подолу во текстот.

При одредувањето на дозата и времетраењето на терапијата треба предвид да се земат видот и сериозноста на инфекцијата што се лекува, како и клиничките резултати.

Дозата од 2 g три пати на ден кај возрасни и адолесценти и доза од 40 mg / kg три пати на ден кај деца е соодветна кога се третираат некои видови инфекции, како што се инфекции предизвикани од помалку осетливи видови на бактерии (на пр. Enterobacteriaceae, Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter spp.) или многу тешки инфекции.

Дополнително треба да се разгледа начинот на дозирање кога се третираат пациенти со ренална инсуфициенција (види подолу).



Meropenem/Anfarm®

Возрасни и адолесценти

Инфекција	Доза што се дава на 8 часа
Пневмонија, вклучувајќи и нозокомијална пневмонија	500 mg или 1 g
Бронхо-пулмонарни инфекции кај цистична фиброза	2 g
Тешки инфекции на уринарниот тракт	500 mg или 1 g
Тешки интраабдоминални инфекции	500 mg или 1 g
Инфекции во тек на бременост и постпартални инфекции	500 mg или 1 g
Тешки инфекции на кожата и меките ткива	500 mg или 1 g
Акутен бактериски менингитис	2 g
Кај фебрилни неуропенични пациенти	1 g

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

Исто така, дози до 1 g може да бидат дадени како интравенозна болус инјекција во времетраење од приближно 5 минути.

Постои ограничен број на податоци за да ја поддржи безбедноста за давање на доза од 2 g кај возрасни како интравенска болус инјекција.

Бубрежно оштетување

Потребно е прилагодување на дозата кај возрасни и адолесценти кога креатинин клиренсот е понизок од 51 ml/min, како што е прикажано подолу. Постои ограничен број на податоци за да ја поддржи безбедноста за ова прилагодувањето за доза од 2 g.

Креатинин клиренс (ml/min)	Доза (базирано врз дозните единици со јачина од 500mg, 1g и 2 g дадени во претходната табела)	Фреквенција
26-50	една дозна единица	Секои 12 часа
10-25	половина дозна единица	Секои 12 часа
<10	половина дозна единица	Секои 24 часа



Meropenem/Anfarm®

Меропенем се отстранува со хемодијализа и хемофилтрација. Потребната доза треба да се дава после завршетококот на циклусот на хемодијализа. Не постојат воспоставени препораки за дозирањето кај пациенти што се на перитонеална дијализа.

Оштетување на црниот дроб

Кај пациенти со оштетување на црниот дроб не е потребно прилагодување на дозата (види дел 4.4).

Дозирање кај постари лица

Не е потребно прилагодување на дозата кај постари лица со нормална бубрежна функција или креатинин клиренс со вредност над 50 ml/min.

Педијатриска популација

Деца на возраст под 3 месеци

Безбедноста и ефикасноста на меропенем кај деца на возраст под 3 месеци не е воспоставена и не е определен оптималниот дозен интервал кај оваа популација. Ограничени фармакокинетски податоци сугерираат на тоа да доза од 20 mg/kg дадени на секои 8 часа може да биде соодветен режим за дозирање (види дел 5.2).

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

Препорачаното дозирање е прикажано во табелата подолу:

Инфекција	Доза што се дава на 8 часа
Пневмонија, вклучувајќи и нозокомијална пневмонија	10 или 20 mg/kg
Бронхо-пулмонарни инфекции кај цистична фиброза	40 mg/kg
Тешки инфекции на уринарниот тракт	10 или 20 mg/kg
Тешки интраабдоминални инфекции	10 или 20 mg/kg
Тешки инфекции на кожата и меките ткива	10 или 20 mg/kg
Акутен бактериски менингитис	40 mg/kg
Кај фебрилни неуропенични пациенти	20 mg/kg

Деца со телесна тежина над 50 kg

Дозирањето треба да биде исто како и за возрасни.

Не постојат податоци за дозирање кај деца со бубрежно оштетување.

Меропенем најчесто се дава како интравенска инфузија во времетраење од 15 до 30 минути (види дел 6.2, 6.3 и 6.6). Дози до 20 mg/kg може да бидат дадени како интравенозна болус инјекција во времетраење од приближно 5 минути. Постои ограничен број на податоци за да ја поддржат безбедноста на давање доза од 40 mg/kg кај деца како интравенска болус инјекција.



Meropenem/Anfarm®

4.3 Контраиндикации

Преосетливост кон активната супстанција или која било друга супстанција од ексципиентите.

Преосетливост кон друг карбапенемски антибактериски агенс.

Преосетливост (пр. Анафилактичка реакција, сериозна реакција на кожата) кон бета лактамски антибактериски агенси (пр. Пеницилини или цефалоспорини).

4.4 Посебни предупредувања и мерки на претпазливост при употреба

При изборот на меропенем за третман кај пациент треба да се земе во предвид соодветноста на користење на карбапенемски антибактериски агенс основано на фактори како сериозноста на инфекцијата, постоењето на резистенција кон други антибактериски агенси и ризикот од добивање на бактерии резистентни на карбапенем.

Enterobacteriaceae, Pseudomonas aeruginosa and Acinetobacter spp. Резистентност

Отпорноста кон пенени на Enterobacteriaceae, Pseudomonas aeruginosa и Acinetobacter spp. варира кај различни земји низ Европската унија. Треба да се земе предвид локалната преваленца на отпор на овие бактерии кон пенени.

Хиперсензитивни реакции

Како и кај сите бета лактамски антибиотици и кај меропенем се пријавени сериозни и фатални реакции на преосетливост (видете дел 4.3 и 4.8).

Пациенти со клиничка историја на преосетливост за карбапенени, пеницилини или други бета лактамски антибиотици може исто така да бидат преосетливи и кон меропенем. Пред изборот на употреба на меропенем за терапија кај пациент, треба внимателно да се истражи за претходни реакции на преосетливост на пациентот кон бета лактамски антибиотици.

Доколку се случи тешка алергиска реакција кај пациентот, давањето на медицинскиот препарат треба да се прекине и да се преземат соодветни мерки.

Појава на колитис поврзана со употребата на антибиотици

Псевдомембранозен колитис и колитис како последица на користење на антибиотици се пријавени при користење на сите антибиотици, вклучувајќи го и меропенем, чии последици можат да варираат од незначителни па се до живото загрозувачки. Следствено на ова, важно е да се земе предвид оваа дијагноза кај пациентите со дијареја во тек на третманот или после употребата на меропенем (види дел 4.8). Во овој случај треба да се размисли за прекин на терапијата и давање на специфичен третман против *Clostridium difficile*. Забрането е давање на медицински продукти кои ја инхибираат перисталтиката.

Епилептични напади

При третман со карбапенени, вклучувајќи и меропенем, појавата на епилептични напади е ретка (види дел 4.8).



Meropenem/Anfarm®

Мониторирање на функција на црн дроб

За време на третман со меропенем треба внимателно да се следи состојбата и функцијата на црниот дроб поради ризик од хепатотоксичност (хепатална дисфункција со холестаза и цитолиза) (види дел 4.8).

При употреба кај пациенти со претходно заболување на црниот дроб, треба да се следи функцијата на хепарот во текот на третманот со меропенем. Не е потребно прилагодување на дозата кај пациентите со претходно заболување на црниот дроб (види дел 4.2).

Директен антиглобулински тест (Coombs тест)

Во тек на третман со меропенем, може да се појави позитивен директен или индиректен Coombs тест.

Истовремена употреба со валпроична киселина / натриум валпроат / валпромид

Не се препорачува истовремено користење на меропенем со валпроична киселина/ натриум валпроат (види дел 4.5).

Meropenem/Anfarm® содржи натриум.

Meropenem/Anfarm® 500 mg: Овој медицински производ содржи приближно 2.0 mEq натриум на доза од 500 mg што треба да се земе предвид кај пациенти на режим со контролиран внес на натриум.

Meropenem/Anfarm® 1.0 g: Овој медицински производ содржи приближно 4.0 mEq натриум на доза од 500 mg што треба да се земе предвид кај пациенти на режим со контролиран внес на натриум.

4.5 Интеракција со други медицински производи и други форми на интеракција

Освен студии за интеракции со пробеницид, не се изведени други специфични студии за интеракција на производот.

Пробеницидот се натпреварува со меропенемот за активна тубуларна секреција и со тоа ја инхибира реналната секреција на меропенемот што резултира со зголемување на полувремето на елиминација и плазма концентрацијата на меропенем. Потребно е посебно внимание доколку заедно со меропенем се дава и пробеницид.

Потенцијалниот ефект на меропенем врз врзувањето на други медицински производи со протеините или метаболизмот на други медицински производи не се испитани. Врзувањето на меропенемот со протеините е слабо, така што не се очекува интеракција со друг медицински производ на база на овој механизам.

При заедничко примање на валпроична киселина и меропенем, регистрирано е намалување на нивото на валпроичната киселина во крвта од 60-100% за времетраење од два дена.

Поради брзината и мерата на настапување на овој ефект, паралелната употреба на валпроична киселина со меропенем треба да се избегнува (види дел 4.4).



Орални антикоагуланти

Истовремено користење на антибиотици со варфарин може да го зголеми неговиот антикоагулационен ефект.

Постојат голем број извештаи за покачување на антикоагулациониот ефект на орално внесените антикоагулациони средства, вклучувајќи го и варфарин кај пациенти кои истовремено примаат и антибактериски агенси. Ризикот варира во зависност од инфекцијата, возраста и генералниот статус на пациентот, така што е тешко да се оцени придонесот што го има антибиотикот кон покачувањето на INR (меѓународен стандардизиран коефициент). Препорачано е внимателно следење на INR за време и кратко после истовремено примање на антибиотици со орален антикоагулационен агенс.

4.6 Бременост и доење

Бременост

Податоците за употреба на меропенем кај бремени жени се ограничени.

Испитувањата изведени врз животни не укажуваат на директни или индиректни штетни ефекти во однос на репродуктивна токсичност (видете дел 5.3).

Како мерка на претпазливост, се препорачува да се избегнува користење меропенем во тек на бременост.

Доење

Мали количини на меропенем се излучуваат во мајчиното млеко. Меропенем не треба да се користи за време на доење освен кога потенцијалната корист по здравјето на мајката го надминува потенцијалниот ризик по здравјето на бебето.

4.7 Ефекти на способноста за возење или управување со машини

Не се изведени студии за да се покаже ефектот врз способноста за возење и управување со машини. Како и да е при возење или управување со машини треба да се земе во предвид дека при употреба на меропенем се пријавени несакани реакции како главоболка, парестезија (трнење) и конвулзии кои индиректно може да влијаат врз способност за возење и управување со машини.

4.8 Несакани ефекти

Најчестите пријавени несакани реакции во извештај од 4872 пациенти со 5026 третмани на изложеност на меропенем се дијареа (2,3%), исип (1,4%), гадење/ повраќање (1,4%) и воспаление на местото на инјекција (1,1%). Најчестите лабораториски несакани ефекти од меропенем во студијата се тромбоцитоза (1,6%) и покачување на хепаталните ензими (1,5-4,3%).

Несаканите ефекти во табелата означени со „не е познато“ не биле забележани кај 2367 пациенти вклучени во клиничките студии пред авторизација на интравенозните и интрамускулните производи на меропенем, но биле пријавени подоцна за време на постмаркетиншките студии.

Во следната табела се прикажани сите несакани ефекти во однос на системот или органот и фреквенцијата на појавување: многу чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $<1/10$), невообичаени ($\geq 1/1000$ до $<1/100$); ретки ($\geq 1/10000$ до $<1/1000$); многу ретки ($<1/10000$) и не е познато (не може да се процени од достапните податоци). Во прикажувањето, несаканите ефекти се групирани во однос на фреквенцијата во редослед на опаѓачки тренд на сериозноста.



Meropenem/Anfarm®

Систем / Орган	Фреквенција	Состојба
Инфекции и инфестации	Невообичаени	орална и вагинална кандидијаза
Нарушувања на крвта и лимфниот систем	Чести	тромбоцитемија
	Невообичаени	еозинофилија, тромбоцитопенија, леукопенија, неутропенија, агранулоцитоза, хемолитична анемија
Нарушувања на имуниот систем	Невообичаени	ангиоедема, анафилакса (види дел 4.3 и 4.4)
Заболувања на нервниот систем	Чести	главоболка
	Невообичаени	парестезија
	Ретки	Конвулзии (види дел 4.4)
Гастроинтестинални заболувања	Чести	дијареја, повраќање, гадење, абдоминални болки
	Невообичаени	колитис предизвикан од антибиотици (види дел 4.4)
Хепатобилијарни нарушувања	Чести	покачени нивоа на трансаминази, крвна алкална фосфатаза и крвна лактат дехидрогеназа
	Невообичаени	покачен билирубин во крвта
Заболувања на кожата и поткожните ткива	Чести	осип, пруритус
	Невообичаени	Уртикарија, токсична епидермална некролиза, Stevens Johnson синдром, мултиформа еритема
	Не е познато	Еозинофилија, DRESS синдром
Заболувања на бубрезите и уринарниот тракт	Невообичаени	покачени уреа и креатинин во крвта
Генерални нарушувања и состојби на местото на давање на производот	Чести	инфламација, болка
	Невообичаени	Тромбофлебитис, болка на местото на инјектирање

Педијатриска популација

Meropenem/Anfarm® е лиценциран за деца постари од 3 месеци. Нема докази за зголемен ризик од било каква несакана реакција на лекот кај деца врз основа на ограничените расположливи податоци. Сите примени извештаи беа во согласност со искуствата кај возрасната популација.



Meropenem/Anfarm®

Пријава на можни несакани реакции

Пријавувањето на несакани реакции после добивањето на одобрение за пуштање на лекот во промет е важно. На тој начин се овозможува континуирано следење на односот ризик / корист за лекот. Несаканите дејства може да ги пријавите и директно преку Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул. Св. Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>. Со пријавувањето на несаканите дејства ќе помогнете да се обезбедат повеќе информации за безбедноста на овој лек.

4.9 Предозирање

Умерено предозирање е можно кај пациенти со бубрежно оштетување доколку дозата не е прилагодена како што е наведено во дел 4.2. Ограничените податоци од постмаркетиншките студии укажуваат на тоа дека несаканите ефекти што се појавуваат при предозирање се во согласност со профилот на несакани ефекти опишан во дел 4.8 и се умерени во однос на сериозноста. Исто така тие се повлекуваат со прекин на терапијата и намалување на дозата. Во овој случај треба да се превземе соодветно третирање на симптомите.

Кај индивидуи со нормална бубрежна функција се случува брза ренална елиминација. Хемодијализата го отстранува меропенемот и неговите метаболити.

5. ФАРМАКОЛОШКИ СВОЈСТВА

5.1 Фармакодинамски својства

Фармакотерапевтска група: антибактериски лекови за системска употреба, карбапенеми.

АТС код: J01DH02

Начин на дејство

Меропенем ја изразува својата антибактериска активност преку инхибиција на синтезата на клеточниот сид на Грам-позитивните и Грам-негативните бактерии преку поврзување за PBPs (пеницилин- врзувачки протеини).

Фармакокинетска/ Фармакодинамска (PK/PD) зависност

Слично како и кај другите бета лактамски антибиотици и со меропенемот се покажало дека ефикасноста се изразува во времетраење кога концентрацијата на меропенемот е повисока од MIC. Во предклиничките модели, меропенем покажувал активност кога плазма концентрациите ја надминуваат MIC на инфективните организми во приближно 40% од дозниот интервал. За ова сознание не постојат клинички студии.

Механизми на отпорност

Бактериската отпорност кон меропенем може да резултира од: (1) намалена пропустливост на надворешната мембрана на Грам-негативните бактерии (поради намалено производство на



Meropenem/Anfarm®

порини), (2) намален афинитет на целниот PBP, (3) зголемена експресија на ефлуксни пумпи и (4) производство на бета-лактамази што ги хидролизират карбапенемите.

Локализирани случаи на инфекции што се должат на бактерии отпорни на карбапенеми се пријавени во Европската Унија.

Не постои вкрстена отпорност во однос на таргет на дејство помеѓу меропенем и производите со кинолони, аминогликозиди, макролиди и тетрациклини. Сепак бактериите можат да покажуваат отпорност на повеќе од една класа на антибактериски агенси кога механизмите на отпорност подразбираат непропустливост и/или ефлукс пумпи.

Граници на осетливост (S) и отпорност (R)

Границите за тестирање на MIC, зададени од European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) се претставени во табелата подолу.

EUCAST клинички граници на MIC за меропенем (2009-06-05, v 3.1)

Организам	Осетлив (S) (mg/ml)	Отпорен (R) (mg/ml)
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 2	> 8
<i>Pseudomonas</i>	≤ 2	> 8
<i>Acinetobacter</i>	≤ 2	> 8
<i>Streptococcus</i> groups A, B, C, G	Забелешка 6	Забелешка 6
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹	≤ 2	> 2
Други стрептококи ²	≤ 2	> 2
<i>Enterococcus</i>	-	-
<i>Staphylococcus</i> ²	забелешка ³	забелешка ³
<i>Haemophilus influenzae</i> ^{1,2} и <i>Moraxella catarrhalis</i> ²	≤ 2	> 2
<i>Neisseria meningitidis</i> ^{2,4}	≤ 0.25	> 0.25
Грам-позитивни анаероби	≤ 2	> 8
Грам-негативни анаероби	≤ 2	> 8
<i>Listeria monocytogenes</i>	≤ 0.25	> 0.25
Граници неповрзани со видот ⁵	≤ 2	> 8

¹Границите на меропенем за *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae* кај менингитис се 0.25mg/l (осетливост) и 1 mg/L (отпорност)

²Соеви со вредности за MIC над S/I границите се ретки или се уште не се пријавени. Ако идентификувањето и тестовите укажат на изолат од овој вид, тие мора да бидат повторени. Доколку резултатот е потврден, изолатот треба да се прати до референтна лабораторија. Доколку има докази дека соевите имаат MIC над веќе поставените граници за отпорност, соевите треба да се пријават како отпорни (R).

³Осетливоста на стафилококите на меропенем може да се претпостави според осетливоста кон цефокситин.

⁴Границите на осетливост кон меропенем за *Neisseria meningitidis* се однесуваат само на менингитис.

⁵Границите на осетливост за некои видови се определени генерално од PK/PD податоци и се



Meropenem/Anfarm®

независни од вредноста на MIC за поедините видови. Овие граници се користат за видови кои не се споменати во табелата.

⁶ Бета-лактамската осетливост на стрептококите групи А, В, С и G е заклучена од пеницилинската осетливост.

- Тестовите за осетливост не се препорачани доколку видот не е таргет за терапија со медицинскиот производ.

Преваленцата на стекната отпорност кај одредени видови може да варира временски и географски, па затоа е пожелно да се води локална евиденција за појавата на отпорност, особено при третман на тешки инфекции. Доколку ефикасноста и користа од користење на медицинскиот производ е доведена во прашање заради појава на отпорност, потребно е да се побара експертско мислење и помош.

Следната листа на патогени е изведена од клиничките искуства и терапевтските упатства:

Најчести осетливи (S) видови:

Грам-позитивни аероби

*Enterococcus faecalis**

Staphylococcus aureus (осетлив на метицилин)**

Staphylococcus species (осетливи на метицилин) вклучувајќи *Staphylococcus epidermidis*

Streptococcus agalactiae (Group B)

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

Streptococcus pneumonia

Streptococcus pyogenes (Group A)

Грам-негативни аероби

Citrobacter freundii

Citrobacter koseri

Enterobacter aerogenes

Enterobacter cloacae

Escherichia coli

Haemophilus influenza

Klebsiella oxytoca

Klebsiella pneumonia

Morganella morganii

Neisseria meningitides

Proteus mirabilis

Proteus vulgaris

Serratia marcescens

Грам-позитивни анаероби

Clostridium perfringens

Peptoniphilus asaccharolyticus

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



Meropenem/Anfarm®

Грам-негативни анаероби

Bacteroides caccae

Bacteroides fragilis, групата на

Prevotella bivia

Prevotella disiens

Видови кај кои стекнатата отпорност кои може да бидат проблематични :

Грам-позитивни аероби

*Enterococcus faecium****

Грам-негативни аероби

Acinetobacter species

Burkholderia cepacia

Burkholderia cepacia

Pseudomonas aeruginosa

Наследно отпорни организми:

Грам-негативни аероби

Stenotrophomonas maltophilia

Legionella species

Други микроорганизми

Chlamydophila pneumoniae

Chlamydophila psittaci

Coxiella burnetii

Mycoplasma pneumonia

* Видови кои имаат природна умерена осетливост.

** Сите стафилококи отпорни на метицилин се отпорни и на меропенем.

*** Отпорноста $\geq 50\%$ во една или повеќе ЕУ земји.

5.2 Фармакокинетски својства

Кај здрави луѓе средното време на полуелиминација е приближно 1 час, средниот волумен на дистрибуција е приближно 0.25 L/kg (11-27 L) и средниот клиренс е 287 ml/min за 250 mg меропенем, опаѓајќи на 205 ml/min за 2 g. Дози од 500, 1000 и 2000 mg инфундирани во времетраење од 30 минути даваат средни вредности за *C_{max}* од приближно 23, 49 и 115 µg/ml соодветно, одговарајќи на *AUC* вредности од 39.3; 62.3 и 153 µg·h/ml. После инфузија во времетраење од 5 минути вредностите за *C_{max}* се 52 и 112 µg/ml за дози од 500 и 1000 mg соодветно. При давање на повеќе дози континуирано во интервал од 8 часа на единка со нормална бубрежна функција не се случува акумулација на меропенем.

Студија со 12 пациенти на кои им било даван меропенем 1000 mg на 8 часа после операција за интраабдоминална инфекција покажала за споредливи *C_{max}* и време на полуживот на меропенем со оние кај нормални единки, со една разлика, повисока вредност за волуменот на дистрибуција 27 L.



Meropenem/Anfarm®

Дистрибуција

Средното поврзување со плазма протеините за меропенем изнесува приближно 2% и е независно од концентрацијата. После брзо примање на меропенем, во времетраење од 5 минути или помалку, фармакокинетиката е биекспоненцијална. Ова е помалку изразено при бавни давања на меропенемот во времетраење на инфузијата од околу 30 минути. Меропенемот има добра пенетрација во некои телесни течности и ткива: бели дробови, бронхијален секрет, жолчка, цереброспинална течност, гинеколошки ткива, кожа, фасција, мускули и перитонеален ексудат.

Метаболизам

Меропенемот се метаболизира со хидролиза на бета лактамскиот прстен при што се добива микробиолошки неактивен метаболит. In vitro меропенемот покажува помала подложност на хидролиза од човечката дехидропептидаза-I (DHP-I) споредено со имипенемот и нема потреба од употреба на DHP-I инхибитор со меропенемот.

Елиминација

Меропенемот воглавно се екскретира непроменет од страна на бубрезите. Приближно 70% (50-75%) од дозата се екскретира непроменета во рок од 12 часа. 28% се претвора во микробиолошки неактивен метаболит. Елиминацијата преку фецесот е присутна само со 2% од дозата. Мерениот ренален клиренс и ефектот на пробеницид укажуваат дека меропенем се елиминира по механизмите на филтрација и тубуларна секреција.

Бубрежна инсуфициенција

Бубрежните оштетувања резултираат со повисоки вредности на плазма AUC и време на полуживот. Покачувањето на AUC е 2.4 пати повисоко кај пациенти со умерено бубрежно оштетување (CrCL 33-74 ml/min), 5 пати повисоко кај сериозно оштетување (CrCL 4-23 ml/min) и 10 пати повисоко кај пациенти на хемодијализа (CrCL <2 ml/min) споредено со здрави лица (CrCL >80 ml/min). AUC на микробиолошки неактивниот метаболит на меропенемот со отворен прстен е исто така со повисока вредност кај пациентите со ренално оштетување. Прилагодување на дозата е препорачано кај пациенти со умерено и сериозно бубрежно оштетување (види дел 4.2). Меропенем се отстранува со хемодијализа со клиренс приближно 4 пати повисок во споредба со оној кај анурични пациенти.

Хепатална инсуфициенција

Студија врз пациенти со алкохолна цироза укажува на тоа дека хепаталната болест нема влијание врз фармакокинетиката на меропенемот после повторени дози.

Возрасни пациенти

Фармакокинетските студии не покажуваат значителни фармакокинетски разлики кај возрасните пациенти споредено со возрасните здрави лица со подеднаква ренална функција. Популационен модел развиен со податоци од 49 пациенти со интраабдоминална инфекција или пневмонија укажал на зависност помеѓу централниот волумен со тежината; и помеѓу клиренсот со креатинин клиренсот и возраста.



Педијатрија

Фармакокинетиката кај новородени и деца со инфекции со примени дози од 10, 20 и 40 mg/kg покажала на исти вредности за *Stax* како кај возрасните после примени дози од 500, 1000 и 2000 mg соодветно. Оваа споредба покажала на јасна фармакокинетска зависност помеѓу дозите и времињата на полуживот слични на оние посматрани кај возрасните, освен кај најмладите пациенти (<6 месеци, $t_{1/2} = 1.6$ h). Средните вредности за клиренсот на меропенем изнесувале 5.8 ml/min/kg (6-12 години), 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 е елиминирана преку урината во тек на 12 часа како меропенем, со додатни 12% како метаболит. Концентрациите на меропенем во цереброспиналната течност на деца со менингитис се приближно 20% од тековната плазма концентрација, со значаен степен на варијација меѓу единките.

Фармакокинетиката на меропенем кај новороденчиња на анти-инфективна терапија укажала на повисок клиренс кај новородените со поголема хронолошка или гестациона возраст со време на полуживот за меропенем од 2.9 h. Монте Карло симулација на популационен фармакокинетски модел покажал дека дозен режим од 20 mg/kg на 8 часа постигнува 60% време над MIC за *P. aeruginosa* кај 95% од предвремено родените, а 91% кај доношените новороденчиња.

Постари пациенти

Фармакокинетски студии кај здрави повозрасни лица (65- 80 години) укажуваат на намалување на плазма клиренсот поврзано со намалувањето на креатининскиот клиренс поради возраста. Исто така е забележано и мало намалување на нереналниот клиренс. Кај постарите пациенти не е потребно прилагодување на дозата, освен во случаи на умерено или сериозно оштетување на бубрезите (види дел 4.2).

5.3 Претклинички податоци за безбедноста

Студиите изведени врз животни покажуваат добра толеранција кон меропенем од страна на бубрезите. Хистолошки наоди од ренално тубуларно оштетување е забележано кај глвци и кучиња само при дози од 2000 mg/kg и повисоки, после еднократно и повеќекратно давање. Ист наод е забележан и кај мајмуни после давање на дози од 500 mg/kg и повисоки во 7 дневна студија.

Меропенемот е генерално добро толериран од централниот нервен систем. Ефекти се забележани во студии за акутна токсичност кај глодари при дози над 1000 mg/kg.

Интравенозниот LD₅₀ на меропенем кај глодари е повисок од 2000 mg/kg.

Во студија со континуирано давање на меропенем во времетраење од 6 месеци извршена врз кучиња забележани се минимални промени вклучувајќи намалување на параметрите на црвените крвни клетки.

Не постојат докази за мутаген, тератоген потенцијал и репродуктивна токсичност во студии изведени врз стаорци со дози до 750 mg/kg и студии изведени врз мајмуни со дози до 360 mg/kg. При дози од 500 mg/kg во прелиминарни студии врз мајмуни е регистрирана зголемена инциденца на абортус.



Meropenem/Anfarm®

Не постојат податоци што укажуваат на зголемена осетливост кон меропенем на младата популација во споредба со возрасните. Формулацијата за интравенозна употреба е добро толерирана во студиите на животни.

Метаболитот на меропенем покажува сличен профил на токсичност со тој на меропенемот во студиите извршени врз животни.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 Листа на ексципиенси

Meropenem/Anfarm® 500 mg: безводен натриум карбонат

Meropenem/Anfarm® 1 g: безводен натриум карбонат

6.2 Инкомпатибилитет

Овој медицински производ не смее да се меша со други медицински производи освен оние наведени во дел 6.6.

6.3 Рок на траење

Meropenem/Anfarm® има рок на траење од 3 години.

6.4 Посебни мерки на претпазливост при чување

Да се чува на температура до 25°C.

Да не се замрзнува.

Препорачано е користење на свежо подготвени раствори на Meropenem/Anfarm® за интравенозна инјекција или инфузија. Реконституираниот производ треба веднаш да се искористи. Доколку не се искористи веднаш согласно времето и условите за чување, одговорноста е на корисникот.

Растворувач	Време на стабилност (час) на соодветна температура	
	25°C	(2-8)°C
Раствор (50mg/ml) подготвен со:		
Вода за инјекции	3	12
Раствор (1 до 20mg/ml)		
Натриум хлорид 0,9%	4	24
Глукоза 5%	1	4
Глукоза 10%	1	2
Манитол 2,5%	2	16
Манитол 10%	1	8

Растворите на Meropenem/Anfarm® не треба да се замрзнуваат.



Meropenem/Anfarm®

6.5 Природа и својства на пакувањето

Вијали од необоено стакло тип III запечатени со сив гумен затворац и алуминиумско капаче со пластичен flip-off затворац. Доаѓа во пакување од 10 стаклени вијали.

6.6 Посебни мерки на претпазливост при употреба и ракување

Инјекција

Меропенемот што се користи за болус интравенска инјекција мора да се реконституира со стерилна вода за инјекции. Концентрацијата на реконструираниот раствор е 50mg/ml.

Инфузија

Вијалите со меропенем за интравенска инфузија може да бидат директно реконституирани со 0.9% раствор на натриум хлорид, 5% раствор на глюкоза, 10% раствор на глюкоза, Манитол 2,5%, Манитол 10% раствор за инфузија.

Секоја вијала да се употребува само за една доза.

Стандардните асептични техники за подготовка и давање на производот мора да се практикуваат при негова употреба.

Растворот пред употреба треба добро да се промеша.

Секој неупотребен производ или отпаден материјал од производот да се отстрани во согласност со локалните барања.

7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

ГАЛИНОС ФАРМ ДОО Илинден, Ул. 34 бр.5А Илинден Илинден

8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

9. ДАТУМ НА ПРВО ОДОБРЕНИЕ/ ОБНОВА НА ОДОБРЕНИЕ

Meropenem/Anfarm® IV 500 mg 1.08.2014

Meropenem/Anfarm® IV 1 g 1.08.2014

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Април 2025



