# КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

# 1.ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Меропенем Панфарма 1 g прах за инжекционен разтвор

Meropenem Panpharma I g powder for solution for injection

# 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Един флакон съдържа 1,14 g меропенем трихидрат, еквивалентен на 1 g безводен меропенем *(meropenem).*

Помощни вещества с известно действие:

Всеки флакон от 1 g съдържа 208 mg безводен натриев карбонат, който е еквивалентен на приблизително 4,0 mEq натрий (приблизително 90 mg).

# 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за инжекционен разтвор.

Бял до светложълт прах.

# 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

## 4.1. Терапевтични показания

Меропенем Панфарма е показан за лечение на следните инфекции при възрастни и деца на възраст над 3 месеца (виж точки 4.4 и 5.1):

* Тежка пневмония, включително нозокомиална пневмония и пневмония, свързана с асистирана вентилация.;
* Бронхо-пулмонални инфекции при муковисцидоза;
* Усложнени инфекции на пикочните пътища;
* Усложнени интраабдоминални инфекции;
* Интра- и постпартални инфекции;
* Усложнени инфекции на кожата и меките тъкани;
* Остър бактериален менингит.

Меропенем Панфарма може да се използва за лечение на неутропенични пациенти с фебрилитет, за който се смята, че се дължи на бактериална инфекция.

Лечение на пациенти с бактериемия, развила се във връзка с, или за която се предполага, че се е развила във връзка с която и да е от изброените по-горе инфекции.

Трябва да се вземат предвид официалните препоръки за приложение на антибиотици.

## 4.2. Дозировка и начин на приложение

### Дозировка

В дадените по-долу таблици са представени общи препоръки за дозирането.

Дозата на меропенем и продължителността на лечението трябва да бъдат съобразени с типа инфекция, включително нейната тежест, както и с клиничния отговор на пациента.

Лечението с 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 подходящо при някои типове инфекции, като например инфекции, причинени от по-слабо чувствителни бактерии (напр. Enterobacteriaceae, Pseudomonas aeruginosa или Acinetobacter spp.), или много тежки инфекции.

При лечение на пациенти с бъбречна недостатъчност е необходима преоценка на дозата (вж. по-долу)

*Възрастни и юноши*

|  |  |
| --- | --- |
| **Инфекция** | **Доза, която се прилага през 8 часа** |
| Тежка пневмония, включително нозокомиална пневмония и пневмония, свързана с асистирана вентилация.Бронхо-пулмонални инфекции при муковисцидоза | 2 g |
| Усложнени инфекции на пикочните пътища | 500 mg или 1 g |
| Усложнени интраабдоминални инфекции | 500 mg или 1 g |
| Интра- и постпартални инфекции | 500 mg или 1 g |
| Усложнени инфекции на кожата и меките тъкани | 500 mg или 1 g |
| Остър бактериален менингит | 2g |
| Лечение на фебрилни пациенти с неутропения. | 1 g |

Меропенем обикновено се прилага като интравенозна инфузия с продължителност приблизително 15 до 30 минути (вж. точки 6.2, 6.3 и 6.6).

Доза до 1 g може да се приложи и интравенозно като болус за около 5 минути. Налице са ограничени данни за безопасността, подкрепящи болусното приложение на доза от 2 g при възрастни.

Бъбречно увреждане

При възрастни и юноши с креатининов клирънс под 51 ml/min дозата трябва да се коригира, както е показано по-долу. Данните в подкрепа на прилагането на тези корекции за дозова единица от 2 g са ограничени.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Креатининов клирънс, ml/min | Доза (въз основа на “единици”, вариращи от 500 mg, 1 g Интервал или 2g- вж. таблицата по-горе) | |
| 26-50 | една дозова единица | на всеки 12 часа |
| 10-25 | половин дозова единица | на всеки 12 часа |
| <10 | половин дозова единица | на всеки 24 часа |

Меропенем се отстранява при хемод нализа и хемофилтрация. Необходимата доза трябва да се прилага след края на цикъла на хемодиализа.

Не са уточнени препоръки за дозировката при пациенти на перитонеална диализа.

*Чернодробно увреждане*

При пациенти с чернодробно увреждане не е необходима корекция на дозата (вж. точка 4.4).

*Пациенти в старческа възраст*

При пациенти в старческа възраст с нормална бъбречна функция или креатинов клирънс над 50 ml/min не е необходима корекция на дозата.

*Педиатрична популация*

*Деца под 3-месечна възраст*

Ефикасността и безопасността при деца под 3-месечна възраст не са установени и не е уточнен оптималния дозов режим. Все пак ограничени фармакокинетични данни дават основание да се смята, че уместната дозировка може би е 20 mg/kg през 8 часа (вж. точка 5.2).

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

Препоръчителните дозови режими са дадени в таблицата по-долу:

|  |  |
| --- | --- |
| **Инфекция** | **Доза, която се прилага през 8 часа** |
| Тежка пневмония, включително нозокомиална пневмония и пневмония, свързана с асистирана вентилация.Бронхо-пулмонал ни инфекции при муковисцидоза | 40 mg/kg |
| Усложнени инфекции на пикочните пътища | 10 или 20 mg/kg |
| Усложнени интраабдоминални инфекции | 10 или 20 mg/kg |
| Интра- и постпартални инфекции | 10 или 20 mg/kg |
| Усложнени инфекции на кожата и меките тъкани | 500 mg или 1 g |
| Остър бактериален менингит | 40 mg/kg |
| Лечение на фебрилни пациенти с неугропения. | 20 mg/kg |

*Деца с телесно тегло над 50 kg* Да се прилага дозата за възрастни.

*Липсва опит при деца с бъбречно увреждане*

Начин на приложение

Обикновено меропенем се прилага като интравенозна инфузия с продължителност приблизително 15 до 30 минути (вж. точки 6.2, 6.3 и 6.6). Меропенем в дози до 20 mg/kg може да се приложи и интравенозно като болус за около 5 минути. Данните за безопасността в подкрепа на интравенозното болусно приложение на доза от 40 mg/kg при деца са ограничени.

## 4.3. Противопоказания

* Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1;
* Свръхчувствителност към който и да е друг антибиотик от групата на карбапенемите;
* Тежка свръхчувствителност (напр. анафилактична реакция, тежка кожна реакция) към който и да е друг антибиотик от групата на бета-лактамите (напр. пеницилини или цефалоспорини).

## 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

При избора на меропенем за лечение на всеки отделен пациент трябва да се вземе предвид уместността на използването на антибактериален лекарствен продукт от групата на карбапенемите, преценена въз основа на фактори като тежестта на инфекцията, резистентността към други подходящи антибактериални лекарствени продукти и риска от селектиране на бактерии, резистентни към карбапенеми.

Резистентност към Enterobacteriaceae, Pseudomonas aeruginosa или Acinetobacter spp. Резистентността към пенеми на Enterobacteriaceae, Pseudomonas aeruginosa или Acinetobacter spp. Варира в рамките на Европейския съюз. На лекарите, предписващи лекарството, се препоръчват да вземат под внимание местната преобладаваща резистентност при тези бактерии към пенеми.

Реакции на свръхчувствителност

Както при всички бета-лактамни антибиотици, така и при приложение на меропенем има съобщения за тежки реакции на свръхчувствителност, понякога с летален изход (вж. точки 4.3 и 4.8).

Пациентите с анамнеза за реакции на свръхчувствителност към карбапенеми, пеницилинови или други бета-лактамни антибиотици могат да са свръхчувствителни и към меропенем. Преди започване на лечение с меропенем трябва да се направи внимателно проучване за минали реакции на свръхчувствителност към бета-лактамни антибиотици.

При настъпване на тежи алергични реакции употребата на този лекарствен продукт трябва да се прекрати и да се предприемат подходящи мерки.

Антибиотчен колит

При приложение на почти всички антибактериални средства, включително и на меропенем, има съобщения за развитие на антибиотичен колит и псевдомембранозен колит, които могат да варират по тежест от леки до животозастрашаващи. Поради това е важно да се обсъди тази диагноза с пациентите, развили диария по време или след приложение на меропенем (вж. точка 4.8). Трябва да се обсъди прекратяването на лечението е меропенем и започването на специфично лечение за *Clostridium difficile.* Не трябва да се прилагат

лекарствени продукти, потискащи перисталтиката.

Гърчове

При лечение с карбапенеми, включително и с меропенем, има нечести съобщения за гърчове (вж. точка 4.8).

Проследяване на чернодробната функция

Чернодробната функция трябва да се следи стриктно по време на лечението с меропенем, поради риска от развитие на хепатотоксичност (нарушена чернодробна функция с холестаза и цитолиза) (вж. точка 4.8).

Пациенти с чернодробно заболяване

По време на лечението с меропенем при пациенти с предшестващо чернодробно увреждане трябва да се следи чернодробната функция. Не е необходимо коригиране на дозата (вж. точка 4.2)

Приложение при пациенти с чернодробно заболяване: по време на лечение с меропенем, при пациенти с предшестващо чернодробно увреждане трябва да се следи чернодробната функция. Не е необходимо коригиране на дозата (вж. точка 4.2).

Директен антиглобулинов тест (тест на Кумбс) за сероконверсия

В хода на лечението с меропенем може да се позитивира директният или индиректният тест на Coombs.

Едновременно приложение с валпроева киселина/натриев валпроат/валпромид:

Не се препоръчва едновременното приложение на меропенем с Валпроева киселина/натриев валпроат/валпромид (вж. точка 4.5)

Педиатрична популация

Меронем е одобрен за употреба при деца на възраст над 3 месеца. На базата на начините, ограничени данни, няма доказателства за повишен риск от някоя нежелана лекарствена реакция при деца. Всички получени доклади съответстват на събитията, наблюдавани при възрастни пациенти.

Меропенем Панфарма съдържа натрий

Това лекарство съдържа 3,9 mmol (или приблизително 90 mg) натрий в една доза от 1 g. Това трябва да се има предвид при пациенти на диета с контролиран прием на натрий.

## 4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждания проучвания за взаимодействие със специфични лекарствени продукти, освен с пробенецид.

Пробенецид се конкурира с меропенем за активната тубулна секреция и по този начин инхибира екскрецията на меропенем с урината, като в резултат на това елиминационният полуживот и плазмената концентрация на меропенем нарастват. При едновременното приложение на пробенецид и меропенем е необходимо да се подхожда с повишено внимание.

Потенциалният ефект на меропенем върху свързването на други лекарствени продукти с плазмените протеини и върху метаболизма им не е проучвано. Все пак, тъй като меропенем се свързва в много нисък процент с плазмените протеини, не се очакват взаимодействия с други вещества по този механизъм.

При едновременно приложение на карбапенеми и валпроева киселина има съобщения за понижаване на серумната концентрация на валпроевата киселина с около 60-100 % в рамките на около 2 дни. Поради бързото настъпване и голямото понижаване на серумната концентрация, едновременното приложение на валпроева киселина/натриев валпроат/валпромид и карбапенеми не се смята за поддаващо се на контрол и поради това трябва да се избягва (вж. точка 4.4).

Перорални антикоагуланти

Едновременното приложение на антибиотици с варфарин може да потенцира антикоагулантния му ефект. Има много съобщения за потенциране на антикоагулантния ефект на пероралните антикоагуланти, включително и на варфарин, при пациенти, които са на съпътстващо лечение с антибактериални лекарствени продукти. Рискът може да варира в зависимост от подлежащата инфекция, възрастта и общото състояние на пациента, така че е трудно да се оцени влиянието на антибиотика върху повишаването на INR (международното стандартизирано съотношение). Препоръчва се INR да се контролира често по време и скоро след едновременното приложение на антибиотици с перорален антикоагулант.

## 4.6. Фертилитет, бременност и кърмене

### Бременност

Липсват или няма достатъчно данни за приложението на меропенем при бременни жени. По отношение на репродуктивната токсичност проучванията при животни не показват пряко или непряко вредно въздействие (вж. точка 5.3).

Като предпазна мярка, препоръчително е приложението на меропенем по време на бременност да се избягва.

### Кърмене

Не е известно дали меропенем се излъчва в човешкото мляко. Меропенем се установява в много малки концентрации в млякото при животни. Като се вземат предвид ползите от лечението за жената, трябва да се вземе решение дали да се спре кърменето, или да се спре/да не се започне лечението с меропенем.

## 4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини.

При шофиране или работа с машини, обаче, трябва да се има предвид, че са съобщавани главоболие, парестезии и гърчове при употреба на меропенем.

## 4.8. Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила за безопасност

При преглед на 4872 пациента с 5026 терапевтични експозиции на меропенем, най-често съобщаваните нежелани реакции са диария (2,3 %), обрив (1,4 %), гадене/повръщане (1,4 %) и възпаление на мястото на инжектиране (1,1 %). Най-често съобщаваните лабораторни нежелани реакции, свързани с приложението на меропенем, са тромбоцитоза (1,6 %) и повишени нива на чернодробните ензими (1,5-4,3 %).

При 2367 пациенти, включени в предшестващите одобрението клинични изпитвания на интравенозно и интрамускулно приложение на меропенем, не са наблюдавани изброените в таблицата събития с „неизвестна честота”, но съобщения за такива има от постмаркетинговия период.

В таблицата по-долу всички нежелани реакции са класифицирани според системо-органен клас и честота: много чести (≥1/10); чести (≥1/100 до <1/10); нечести (≥1/1 000 до <1/100); редки (≥1/10 000 до <1/1 000); много редки (<1/10 000) и с неизвестна честота (не може да бъде определена от наличните данни). При всяко групиране в зависимост от честотата нежеланите лекарствени реакции са изброени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Системо-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 |
| С неизвестна честота | Агранулоцитоза, 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 | Парестезия |
| Стомашно-чревни нарушения | Чести | Диария, повръщане, гадене, болка в корема |
| С неизвестна честота | Антибиотичен колит (вж. точка 4.4) |
| Хепатобилиарни нарушения | Чести | Повишение на нивата на трансаминазите, алкална фосфатаза и лактат дехидрогеназа в серума |
| Нечести | Повишение на нивата на билирубин |
| Нарушения на кожата и подкожната тъкан | Чести | Обриви, пруритус |
| Нечести | Уртикария |
| С неизвестна честота | Токсична епидермална некролиза, синдром на Stevens-Johnson, еритема мултиформе, лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS синдром) |
| Нарушения на бъбреците и пикочните пътища | Нечести | Повишение на нивата на серумния креатинин, повишение на нивата на серумната урея |
| Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение | Чести | Възпаление, болка |
| Нечести | Тромбофлебит |
| С неизвестна честота | Болка на мястото на инжектиране |

Педиатрична популация

Меропенем Панфарма е одобрен за употреба при деца на възраст над 3 месеца. На базата на наличните ограничени данни, няма доказателства за повишен риск от някоя нежелана лекарствена реакция при деца. Всички получени доклади съответстват на събитията, наблюдавани при възрастни пациенти.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване към Изпълнителната агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев” № 8, 1303 София, тел.: +35928903417, уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg).

## 4.9. Предозиране

Възможно е относително предозиране при пациенти с бъбречно увреждане, ако дозата не е коригирана, както е описано в точка 4.2. Ограниченият постмаркетингов опит показва, че ако след предозиране се появят нежелани реакции, то те са сходни с профила на нежеланите реакции, описани в точка 4.8. Те обикновено са леки и отзвучават след прекратяване на приложението или редукция на дозата. Трябва да се има предвид необходимостта от симптоматично лечение.

При пациенти с нормална бъбречна функция се наблюдава бързо елиминиране с урината.

Меропенем и метаболитите му се отстраняват при хемодиализа.

# 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

Фармакотерапевтична група: антибактериални препарати за системно приложение, карбапенеми.

АТСкод: J01DH02

## 5.1. Фармакодинамични свойства

Механизъм на действие

Меропенем осъществява бактерицидната си активност чрез инхибиране на синтеза на бактериалната клетъчна стена при Грам-положителни и Грам-отрицателни бактерии чрез свързване към пеницилин- свързващите протеини (ПСП).

Фармакокинетично/фармакодинамична (PK/PD) зависимост

Подобно на останалите бета-лактамни антибактериални препарати, при меропенем е установено, че ефикасността му най-добре корелира с продължителността на периода, през който концентрацията му надвишава минималната инхибираща концентрация (MIC, Т>М1С). В предклиничните модели меропенем демонстрира активност тогава, когато плазмената концентрация надвишава MIC на инфекциозния агент през приблизително 40% от дозовия интервал. Тази целева стойност не се определяна клинично.

Механизъм на развитие на резистентност

Бактериалната резистентност срещу меропенем може да се дължи на: (1) понижена пропускливост на външната мембрана на Грам-отрицателните бактерии (поради намалено образуване на порини); (2) намален афинитет на таргетните ПСП; (3) повишена експресия на компоненти на ефлукс-помпата, и (4) продукция на бета-лактамази, които могат да хидролизират карбапенеми.

В Европейския съюз има съобщения за ендемични зони на инфекции, дължащи се на резистнетни на карбапенеми бактерии.

Няма кръстосана резистентност между меропенем и препарати от групите на хинолоните, аминогликозидите, макролидите и тетрациклините. Все пак, някои бактерии може да проявяват резистентност към повече от един клас антибактериални препарати, ако механизмът, по който се осъществява тя, включва непроницаемост за някои съединения и/или наличие на ефлукс-помпа/и.

Критични граници

По-долу са представени клиничните граници за изследване на MIC на Европейския комитет за изследане на антимикробната чувствителност (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST),

Клинични критични граници на EUCAST за MIC, за меропенем (11.02,2013 г„ версия 3.1)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Микроганизъм | Чувсттелен (S) (mg/L) | Резистентен (R) (mg/L) |
| Enterobacteriaceae | ≤2 | >8 |
| Pseudomonas spp. | ≤2 | >8 |
| Acinetobacter spp. | ≤2 | >8 |
| Streptococcus групи А, В, C и G | Забележка 6 | Забележка 6 |
| Streptococcus pneumoniae1 | ≤2 | >2 |
| Streptococci viridans2 | ≤2 | >2 |
| Enterococuccus spp. | -- | -- |
| Staphylococcus spp. | Забележка 3 | Забележка 3 |
| Haemophilus influenzae1,2 и  Moraxella catarrhalis2 | ≤2 | >2 |
| Neisseria meningitidis2,4 | ≤0,25 | >0,25 |
| Грам-положителни анаероби c изключение на Clostridium difficile | ≤2 | >8 |
| Грам-отрицателни анаероби | ≤2 | >8 |
| Listeria monocytogenes | ≤0,25 | >0,2 |
| Видово-несспецифични критични граници5 | ≤2 | >8 |

1Критичните граници на меропенем при менингит, причинен от Streptococcus pneumoniae и Haemophilus influenzae, са 0,25 mg/L (чувствителни) и 1 mg/L (резистентни).

2Изолатите със стойности на MIC над критичната граница за чувствителност са или много редки или все още няма съобщения за такива. Изолирането и изследването на антимикробна чувствителност на всеки подобен изолат трябва да се повтори и, ако резултатите се потвърдят, изолатьт трябва да се изпрати в реферетна лаборатория. Докато не бъдат получени данни за клиничния отговор за твърдени изолати с MIC на приетите към момента стойности на критични граници за резистентност, тези изолати трябва да бъдат съобщавани като резистентни.

З3а чувствителността на стафилококите към карбапенеми се съди по чувствителността към цефокситин.

4Критичните граници се отнасят само до случаите на менингит.

5Видово-неспецифичните критични граници са определени въз основа на фармакокинетичните и фармакодинамичните данни и са независими от данните за MIC за конкретни видове. Те са предназначени за употреба само при микроорганизми, за които няма специфични критични граници.

Видово-неспецифичните критични граници са определени въз основа на следните дозировки: критичните граници на меропенем по EUCAST се отнасят за меропенем в доза 1 000 mg 3 пъти дневно, прилаган интравенозно в продължение на 30 минути като най-ниска доза. Дозировка от 2 g 3 пъти дневно се има предвид при тежки инфекции и при определяне на I/R-критичната граница.

63а чувствителността на стрептококи от група А, В, С и G към бета-лактами се съди по чувствителността им към пеницилин.

--Не се препоръчва изследване за чувствителност, понеже видът е неподходящ за лечение с медикамента.

Изолатите могат да се съобщават като резистентни без предварително изследване.

За определени видове честотата на придобитата резистентност може да варира географски и във времето - желателно е получаването на информация за локалната резистентност, особено при лечение на особено тежки инфекции. При необходимост, когато локалната резистентност е такава, че най-малкото при някои инфекции ползата от препарата е съмнителна, трябва да се търси експертно становище.

Дадената по-долу таблица с патогени е изградена въз основа на клиничния опит и терапевтичните препоръки.

|  |
| --- |
| Видове, които обикновено са чувствителни |
| Грам-положителни аероби |
| *Enterococcus faecalis$*  *Staphylococcus aureus* (метицилин-чувствителни щамове) £  *Staphylococcus* spp. (метицилин-чувствителни щамове), включително *Staphylococcus epidermidis Streptococcus agalactiae* (Група В)  Група на *Streptococcus milleri (S. anginosus, S. Constellatus и* S, *intermedius)*  *Streptococcus pneumoniae*  *Streptococcus pyogenes* (Група A) |
| Грам-отрицателни аероби |
| *Citrobacter jreudii*  *Citrobacter koseri*  *Enterobacter aerogenes*  *Enterobacter cloacae*  *Escherichia coli*  *Haemophilus influenzae*  *Klebsiella oxytoca*  *Klebsiella pneumoniae*  *Morganella morganii*  *Neisseria meningitidis*  *Proteus mirabilis*  *Proteus vulgaris*  *Serratia marcescens* |
| Грам-положителни анаероби |
| *Clostridium perfringens*  *Peptoniphilus asaccharolyticus*  *Peptostreptococcus spp.* (включително *P. micros, P. anaerobicus, P. magnus)* |
| Грам-отрицателни анаероби |
| *Bacteroides caccae*  *Група на Bacteroides fragilis*  *Prevotella bivia*  *Prevotella disiens* |
| Видове, при които придобитата резистентност може да представлява проблем  Грам-положителни аероби |
| *Enterococcus faecium$+* |
| Грам-отрицателни аероби |
| *Acinetobacter spp.*  *Burkholderia cepacia*  *Pseudomonas aeruginosa* |
| Микроорганизми, за които е характерна унаследяемата резистентност |
| Грам-отрииателни аероби |
| *Stenotrophomonas maltophilia*  *Legionella spp.* |
| Други микроорганизми |
| *Chlamydophila pneumoniae*  *Chlamydophila psittaci*  *Coxiella burnetii*  *Mycoplasma pneumoniae* |

$ Видове, показващи естествена неопределена чувствителност,

£ Всички метицилин-резистентни стафилококи са резистентни на меропенем.

+ Резистентност ≥50% в една или повече страни от ЕС.

Сап и мелиоидоза: употребата на меропенем при хора е въз основа на изследване на чувствителността на Burkholderia mallei и Burkholderia pseudomallei in vitro, както и на ограничени данни при хора. Относно лечението на сап и мелиоидоза, лекуващият лекар трябва да се отнесе към националните и/или международните консенсусни документи.

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **До 31/12/93** | | | | **От 01/04/94 до 31/07/98** | | | |
| **Микроорганизми** | **4 mg/l** | | **8 mg/1** | | **4 mg/l** | | **8 mg/1** | |
| **n** | %\* | **n** | %\* | **n** | %\* | n | %\* |
| *S. aureus (MS)* | 2564 | 99,5 | 256 | 99,8 | 3329 | 96,3 | 3329 | 97,5 |
| *S. epidermidis (MS)* | 1010 | 91.3 | 101 | 95,5 | 607 | 86,3 | 607 | 91,6 |
| *S. pyogenes* | 302 | 100 | 302 | 100 | 211 | 100 | 211 | 100 |
| *S. pneumoniae (PS)* | 452 | 100 | 452 | 100 | 1101 | 100 | 1101 | 100 |
| *S. pneumoniae (PR)* | 97 | 100 | 97 | 100 | 239 | 100 | 239 | 100 |
| *S. viridans* | 89 | 100 | 89 | 100 | 41 | 97,6 | 41 | 100 |
| *E. faecalis* | 1242 | 72,1 | 124 | 92,9 | 1257 | 58,9 | 1257 | 81,1 |
| *H. influenzae* | 1086 | 100 | 108 | 100 | 791 | 99,6 | 791 | 99,7 |
| *E. coli* | 3663 | 100 | 366 | 100 | 4526 | 99,8 | 4526 | 99,9 |
| *C.freundii* | 656 | 99,5 | 656 | 99,7 | 718 | 99,3 | 718 | 99,3 |
| *K. pneumoniae* | 1237 | 100 | 123 | 100 | 1870 | 99,4 | 1870 | 99,5 |
| *E. cloacae* | 1200 | 99,8 | 120 | 99,9 | 1559 | 99,6 | 1559 | 99,7 |
| *S. marcescens* | 764 | 98,8 | 764 | 99,5 | 930 | 99,4 | 930 | 99,5 |
| *P. mirabilis* | 1398 | 100 | 139 | 100 | 1340 | 99,7 | 1340 | 99,9 |
| *M. morganii* | 567 | 99,6 | 567 | 99,6 | 627 | 100 | 627 | 100 |
| *A. baumanii* | 60 | 100 | 60 | 100 | 467 | 92,5 | 467 | 96,4 |
| *P. auruginosa* | 2985 | 91,7 | 298 | 96,4 | 3784 | 90,0 | 3784 | 95,1 |
| *B. cepacia* | 166 | 84,3 | 166 | 93,4 | 317 | 82,3 | 317 | 91,5 |
| *B. fragilis* | 1067 | 100 | 106 | 100 | 885 | 98,5 | 885 | 98,9 |
| *P. anaerobius* | 79 | 100 | 79 | 100 | 96 | 100 | 96 | 100 |
| *C. perfringens* | 351 | 100 | 351 | 100 | 168 | 99,4 | 168 | 99,4 |
| *C. difficile* | 230 | 100 | 230 | 100 | 37 | 97,3 | 37 | 100 |

\* % чувствителни микроорганизми

MS: метицилин-чувствителен, PS: пеницилин-чувствителен, PR: пеницилин-резистентен

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

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

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

## 5.2. Фармакокинетични свойства

Механизъм на действие

Меропенем осъществява бактерицидната си активност чрез инхибиране на синтеза на бактериалната клетъчна стена при Грам-положителни и Грам-отрицателни бактерии чрез свързване към пеницилин-свързващите протеини (ПСП).

Фармакокинетично/фармакодинамична (PK/PD) зависимост

Подобно на останалите бета-лактамни антибактериални препарати, при меропенем е установено, че ефикасността му най-добре корелира с продължителността на периода, през който концентрацията му надвишава минималната инхибираща концентрация (MIC, Т>МIС). В предклиничните модели меропенем демонстрира активност тогава, когато плазмената концентрация надвишава MIC на инфекциозния агент през приблизително 40% от дозовия интервал. Тази целева стойност не се определяна клинично.

Механизъм на развитие на резистентност

Бактериалната резистентност срещу меропенем може да се дължи на: (1) понижена пропускливост на външната мембрана на Грам-отрицателните бактерии (поради намалено образуване на порини); (2) намален афинитет на таргетните ПСП; (3) повишена експресия на компоненти на ефлукс-помпата, и (4) продукция на бета-лактамази, които могат да хидролизират карбапенеми.

В Европейския съюз има съобщения за ендемични зони на инфекции, дължащи се на резистнетни на карбапенеми бактерии.

Няма кръстосана резистентност между меропенем и препарати от групите на хинолоните, аминогликозидите, макролидите и тетрациклините. Все пак, някои бактерии може да проявяват резистентност към повече от един клас антибактериални препарати, ако механизмът, по който се *осъществява* тя, включва непроницаемост за някои съединения и/или наличие на ефлукс- помпа/и.

Критични граници

По-долу са представени клиничните граници за изследване на MIC на Европейския комитет за изследане на антимикробната чувствителност (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST).

Клинични критични граници на EUCAST за MIC, за меропенем (11.02.2013 г., версия 3.1)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Микроганизъм | Чувсттелен (S) (mg/L) | Резистентен (R) (mg/L) |
| *Enterobacteriaceae* | ≤2 | >8 |
| *Pseudomonas spp.* | ≤2 | >8 |
| *Acinetobacter spp.* | ≤2 | >8 |
| *Streptococcus групи А, В, C и G* | Забележка 6 | Забележка 6 |
| *Streptococcus pneumoniae1* | ≤2 | >2 |
| *Streptococci viridans2* | ≤2 | >2 |
| *Enterococuccus spp.* | -- | -- |
| *Staphylococcus spp.* | Забележка 3 | Забележка 3 |
| *Haemophilus influenzae1,2 и*  *Moraxella catarrhalis2* | ≤2 | >2 |
| *Neisseria meningitidis1,4* | ≤0,25 | >0,25 |
| *Грам-положителни анаероби c изключение на Clostridium* | ≤2 | >8 |
| *difficile*  *Грам-отрицателни анаероби* | ≤2 | >8 |
| *Listeria monocytogenes* | ≤0,25 | >0,2 |
| *Видово-несспецифични критични граници5* | ≤2 | >8 |

1Критичните граници на меропенем при менингит, причинен от Streptococcus pneumoniae и Haemophilus influenzae, са 0,25 mg/L (чувствителни) и 1 mg/L (резистентни).

2Изолатите със стойности на MIC над критичната граница за чувствителност са или много редки или все още няма съобщения за такива. Изолирането и изследването на антимикробна чувствителност на всеки подобен изолат трябва да се повтори и, ако резултатите се потвърдят, изолатът трябва да се изпрати в реферетна лаборатория. Докато не бъдат получени данни за клиничния отговор за твърдени изолати с MIC на приетите към момента стойности на критични граници за резистентност, тези изолати трябва да бъдат съобщавани като резистентни.

З3а чувствителността на стафилококите към карбапенеми се съди по чувствителността към цефокситин.

4Критичните граници се отнасят само до случаите на менингит.

5Видово-неспецифичните критични граници са определени въз основа на фармакокинетичните и фармакодинамичните данни и са независими от данните за MIC за конкретни видове. Те са предназначени за употреба само при микроорганизми, за които няма специфични критични граници.

Видово-неспецифичните критични граници са определени въз основа на следните дозировки: критичните граници на меропенем по EUCAST се отнасят за меропенем в доза 1 000 mg 3 пъти дневно, прилаган интравенозно в продължение на 30 минути като най-ниска доза. Дозировка от 2 g 3 пъти дневно се има предвид при тежки инфекции и при определяне на I/R-критичната граница.

б3а чувствителността на стрептококи от група А, В, С и G към бета-лактами се съди по чувствителността им към пеницилин,

--Не се препоръчва изследване за чувствителност, понеже видът е неподходящ за лечение с медикамента.

Изолатите могат да се съобщават като резистентни без предварително изследване.

За определени видове честотата на придобитата резистентност може да варира географски и във времето - желателно е получаването на информация за локалната резистентност, особено при лечение на особено тежки инфекции. При необходимост, когато локалната резистентност е такава, че най-малкото при някои инфекции ползата от препарата е съмнителна, трябва да се търси експертно становище.

Дадената по-долу таблица с патогени е изградена въз основа на клиничния опит и терапевтичните препоръки.

|  |
| --- |
| Видове, които обикновено са чувствителни |
| Грам-положителни аероби |
| *Enterococcus faecalis$*  *Staphylococcus aureus (метицилин-чувствителни щамове)£*  *Staphylococcus spp. (метицилин-чувствителни щамове), включително Staphylococcus epidermidis*  *Streptococcus agalactiae (Група В)*  *Група на Streptococcus milleri (S, anginosus, S. Constellatus и S. intermedins)*  *Streptococcus pneumoniae*  *Streptococcus pyogenes (Група A)* |
| Грам-отрицателни аероби |
| *Citrobacterfreudii*  *Citrobacter koseri*  *Enterobacter aerogenes*  *Enterobacter cloacae*  *Escherichia coli*  *Haemophilus influenzae*  *Klebsiella oxytoca*  *Klebsiella pneumoniae*  *Morganella morgana*  *Neisseria meningitidis*  *Proteus mirabilis*  *Proteus vulgaris*  *Serratia marcescens* |
| Грам-положителни анаероби |
| *Clostridium perjringens*  *Peptoniphilus asaccharolyticus*  *Peptostreptococcus spp. (включително P. micros, P. anaerobicus, P. magnus)* |
| Грам-отрицателни анаероби |
| *Bacteroides caccae*  *Група на Bacteroides jragilis*  *Prevotella bivia*  *Prevotella disiens* |
| Видове, при които придобитата резистентност може да представлява проблем |
| Грам-положителни аероби |
| *Enterococcus faecium$+* |
| Грам-отрицателни аероби |
| *Acinetobacter spp.*  *Burkholderia cepacia*  *Pseudomonas aeruginosa* |
| Микроорганизми, за които е характерна унаследяемата резистентност |
| *Грам-отрицателни аероби* |
| Stenotrophomonas maltophilia  Legionella spp. |
| Други микроорганизми |
| *Chlamydophila pneumoniae*  *Chlamydophila psittaci*  *Coxiella burnetii*  *Mycoplasma pne umoniae* |

$ Видове, показващи естествена неопределена чувствителност.

£ Всички метицилин-резистентни стафилококи са резистентни на меропенем.

\* Резистентност >50% в една или повече страни от ЕС.

Сап и мелиоидоза: употребата на меропенем при хора е въз основа на изследване на чувствителността на Burkholderia mallei и Burkholderia pseudomallei in vitro, както и на ограничени данни при хора. Относно лечението на сап и мелиоидоза, лекуващият лекар трябва да се отнесе към националните и/или международните консенсусни документи

## 5.3. Предклинични данни за безопасност

Изследванията върху животни показват, че меропенем се понася добре от бъбреците. При мишки и кучета са наблюдавани хистологични данни за тубулно увреждане само при дози от 2 000 *mg/kg и* по-високи, след еднократно приложение и повече, и при маймуне, при доза ота 500 mg/kg в 7-дневно проучване..

Като цяло меропенем се понася добре от ЦНС. Промени са наблюдавани при проучвания за остра токсичност при гризачи, при дози, надвишаващи 1 000 mg/kg.

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

От проведения конвенционален набор от тестове няма данни за мутагенен потенциал, както и за репродуктивна токсичност, включително и за тератогенен потенциал, в изпитванията на дози до 750 mg/kg при плъхове, и на дози до 360 mg/kg при маймуни..

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

В проучванията при животни единственият метаболит на меропенем показва сходен профил на токсичност.

# 7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

PANPHARMA LABORATORIES

Zone Industriale du Clairay-Luitre,

35133 Fougeres,

Франция

# 8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Per. №: 20110228

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

05.04.2011

# 10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

01/2021