

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА

Кратка характеристика на продукта Приложение 1

Към Рвз. № 20190051/52/20220262

ВГ/МА/МР - -70050-5 02-10-2025

Свързване №

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Меропенем АптаФарма 500 mg прах за инжекционен/инфузионен разтвор
Meropenem AptaPharma 500 mg powder for solution for injection/infusion

Меропенем АптаФарма 1000 mg прах за инжекционен/инфузионен разтвор
Meropenem AptaPharma 1000 mg powder for solution for injection/infusion

Меропенем АптаФарма 2000 mg прах за инфузионен разтвор
Meropenem AptaPharma 2000 mg powder for solution for infusion

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Меропенем АптаФарма 500 mg:

Всеки флакон съдържа меропенем трихидрат (*meropenem trihydrate*), еквивалентен на 500 mg меропенем (*meropenem*).

Меропенем АптаФарма 1000 mg:

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

Меропенем АптаФарма 2000 mg:

Всеки флакон съдържа меропенем трихидрат (*meropenem trihydrate*), еквивалентен на 2000 mg меропенем (*meropenem*).

Помощни вещества с известно действие:

Всеки флакон Меропенем АптаФарма 500 mg съдържа 104 mg натриев карбонат, еквивалентен на 45 mg (1,96 mmol) натрий.

Всеки флакон Меропенем АптаФарма 1000 mg съдържа 208 mg натриев карбонат, еквивалентен на 90 mg (3,92 mmol) натрий.

Всеки флакон Меропенем АптаФарма 2000 mg съдържа 416 mg натриев карбонат, еквивалентен на 180 mg (7,85 mmol) натрий.

За пълния списък на помощните вещества вижте т.6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за инжекционен или инфузионен разтвор.
Бял до бледожълт кристален прах.
pH на разтвора е в диапазона 7,3 – 8,3.



4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Меропенем АптаФарма е показан за лечение на следните инфекции при възрастни и деца на възраст над 3 месеца (вж. т. 4.4 и т. 5.1):

- тежки пневмонии, включително нозокомиална пневмония и пневмония, свързана с механична вентилация (командно дишане)
- бронхо-пулмонални инфекции при муковисцидоза
- усложнени инфекции на уринарния тракт
- усложнени интра-абдоминални инфекции
- инфекции по време на и след раждане
- усложнени инфекции на кожата и меките тъкани
- остър бактериален менингит

Меропенем АптаФарма може да се използва при лечението на неутропенични пациенти с фебрилитет, за който се подозира, че се дължи на бактериална инфекция.

За лечение на пациенти с бактериемия, която се проявява във връзка с, или се предполага, че е свързана с някоя от изброените по-горе инфекции.

Необходимо е да се спазват официалните ръководства за употреба на антибактериалните средства.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

В таблиците по-долу са представени общите препоръки за дозиране.

Дозата на меропенем, която трябва да се приложи и продължителността на лечението се определят в зависимост от вида на лекуваната инфекция, включително нейната тежест и от клиничния отговор.

За лечението на някои видове инфекции, причинени от по-малко чувствителни бактериални щамове (напр. *Enterobacteriales*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*) или на много тежки инфекции, може да бъде особено подходяща доза до 2000 mg три пъти дневно при възрастни и юноши и доза до 40 mg/kg три пъти дневно при деца.

При лечение на пациенти с бъбречна недостатъчност е необходимо дозата да се преоцени (вж. по-долу).

Възрастни и юноши

Инфекция	Доза, прилагана през 8 часа
Тежки пневмонии, включително нозокомиална пневмония и пневмония, свързана с механична вентилация (командно дишане).	500 mg или 1000 mg
Бронхо-пулмонални инфекции при муковисцидоза	2000 mg
Усложнени инфекции на уринарния тракт	500 или 1000 mg



Усложнени интра-абдоминални инфекции	500 или 1000 mg
Инфекции по време на и след раждане	500 mg или 1000 mg
Усложнени инфекции на кожата и меките тъкани	500 mg или 1000 mg
Остър бактериален менингит	2000 mg
Лечение на неутропенични пациенти с фебрилитет	1000 mg

Меропенем обикновено се прилага като интравенозна инфузия в продължение на приблизително 15 до 30 минути (виж т. 6.2, 6.3 и 6.6).

Дози до 1000 mg могат да се прилагат и интравенозно като болус инжекция, в продължение на около 5 минути. Не са налични, обаче, достатъчно данни, които да доказват безопасността на приложение на доза от 2000 mg като интравенозна болус инжекция 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 доза от 2000 mg са ограничени.

Креатининов клирънс (ml/min)	Доза (доза въз основа на "единица" доза, варираща от 500 mg до 1000 mg или 2000 mg, виж таблицата по-горе)	Интервал
26-50	една дозова единица	на 12 часа
10-25	половин дозова единица	на 12 часа
<10	половин дозова единица	на 24 часа

Меропенем се отстранява при хемодиализа и хемофилтрация. Необходимата доза трябва да се прилага след края на хемодиализния цикъл.

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).

Дозировка при пациенти в старческа възраст

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

Педиатрична популация

Деца под 3-месечна възраст

Ефикасността и безопасността при приложението на меропенем при деца под 3-месечна възраст не са установени и оптималният дозов режим не е уточнен. Въпреки това, ограничени



фармакокинетични данни дават основание да се смята, че подходящата дозировка може би е 20 mg/kg през 8 часа (вж. точка 5.2).

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

Препоръчваните дозови режими са дадени в следната таблица:

Инфекция	Доза, прилагана през 8 часа
Тежки пневмонии, включително нозокомиална пневмония и пневмония, свързана с механична вентилация (командно дишане).	10 или 20 mg/kg
Бронхо-пулмонални инфекции при муковисцидоза	40 mg/kg
Усложнени инфекции на уринарния тракт	10 или 20 mg/kg
Усложнени интра-абдоминални инфекции	10 или 20 mg/kg
Инфекции по време на и след раждане	10 или 20 mg/kg
Усложнени инфекции на кожата и меките тъкани	40 mg/kg
Остър бактериален менингит	20 mg/kg

Деца с телесно тегло над 50 kg

Трябва да се прилага дозата за възрастни.

Липсва опит при деца с бъбречна недостатъчност.

Начин на приложение

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

След разтваряне, лекарственият продукт е бистър безцветен до жълт разтвор.

За инструкциите за разтваряне/разреждане на лекарствения продукт преди употреба вижте т. 6.6.

4.3 Противопоказания

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

Свръхчувствителност към друг антибиотик от групата на карбапенемите.

Тежка свръхчувствителност (напр. анафилактична реакция, тежка кожна реакция) към друг вид антибиотик от групата на бета-лактамите (напр. пеницилин или цефалоспорини).



4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Изборът на меропенем за лечение на всеки отделен пациент трябва да се направи като се има предвид дали е подходящо използването на антибактериален продукт от групата на карбапенемите и въз основа на фактори, като тежест на инфекцията, преобладаване на резистентност към други подходящи антибактериални продукти и рискът от селектиране на резистентни към карбапенеми бактерии.

Резистентност към *Enterobacterales*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter spp*

Резистентността на пенемите към *Enterobacterales*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter spp*.

Варира в рамките на Европейския съюз. Лекарите, които предписват лекарствения продукт, трябва да вземат под внимание данните за местната преобладаваща резистентност на тези микроорганизми към пенеми.

Реакции на свръхчувствителност

Както и при другите бета-лактамни антибиотици, има съобщения за тежки реакции на свръхчувствителност, включително такива с летален изход (вижте точки 4.3 и 4.8).

Възможно е, пациентите с анамнеза за свръхчувствителност към карбапенеми, пеницилини или други бета-лактамни антибиотици, да бъдат свръхчувствителни и към меропенем. Преди да започне лечението с меропенем, необходимо е да се направи внимателно проучване относно предишни реакции на свръхчувствителност към бета-лактамни антибиотици.

При поява на тежки алергични реакции, трябва да се прекрати употребата на лекарствения продукт и да се вземат подходящи мерки. Тежки кожни нежелани реакции, като синдром на Stevens-Johnson (SJS), токсична епидермална некролиза (TEN), лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS), еритема мултиформе (EM) и остра генерализирана екзантематозна пустулоза (AGEP) са съобщавани при пациенти, на терапия с меропенем (вж. точка 4.8). Ако се появят признаци и симптоми, предполагащи тези реакции, трябва незабавно да се прекрати употребата на меропенем и да се обмисли алтернативно лечение. При други бета-лактамни антибиотици има съобщения за реакции на свръхчувствителност, които прогресират до синдром на Kounis (остър алергичен коронарен артериоспазъм, който може да доведе до миокарден инфаркт, вижте точка 4.8).

Антибиотичен колит

При приложение на почти всички антибактериални средства, включително и меропенем, съществуват съобщения за развитие на антибиотичен колит и псевдомембранозен колит, които могат да варират по тежест от леки до животозастрашаващи. Ето защо е важно тази диагноза да се има предвид при пациенти, развили диария по време на или след приложение на меропенем (вж. точка 4.8). Трябва да се обсъди прекратяването на лечението с 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).



Лекарство-индуцирано чернодробно увреждане (Drug-induced liver injury, DILI)

Чернодробната функция трябва да се проследява внимателно по време на лечението с меропенем, поради риска от DILI (вж. точка 4.8). Ако се наблюдава тежко DILI, трябва да се обмисли прекратяване на приложението според клиничната необходимост. Приложението на меропенем следва да бъде възобновено, само ако се прецени, че е от съществено значение за лечението.

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

Директен антиглобулинов тест (Тест на Кумбс) за сероконверсия

По време на лечение с меропенем може да се позитивира директният или индиректният тест на Кумбс.

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).

Меропенем АптаФарма съдържа натрий.

Меропенем АптаФарма 500 mg: Този лекарствен продукт съдържа 45 mg натрий във всеки флакон, които са еквивалентни на 2,3 % от препоръчвания от СЗО максимален дневен прием от 2 g натрий за възрастен.

Меропенем АптаФарма 1000 mg: Този лекарствен продукт съдържа 90 mg натрий във всеки флакон, които са еквивалентни на 4,5 % от препоръчвания от СЗО максимален дневен прием от 2 g натрий за възрастен.

Меропенем АптаФарма 2000 mg: Този лекарствен продукт съдържа 180 mg натрий във всеки флакон, които са еквивалентни на 9,0 % от препоръчителния от СЗО максимален дневен прием от 2 g натрий за възрастен.

Максималната дневна доза на този продукт е еквивалентна на 27% от препоръчания от СЗО максимален дневен прием на натрий.

Счита се, че Меропенем АптаФарма 2000 mg е с високо съдържание на натрий. Това трябва да се има предвид при пациенти на диета с ниско съдържание на натрий

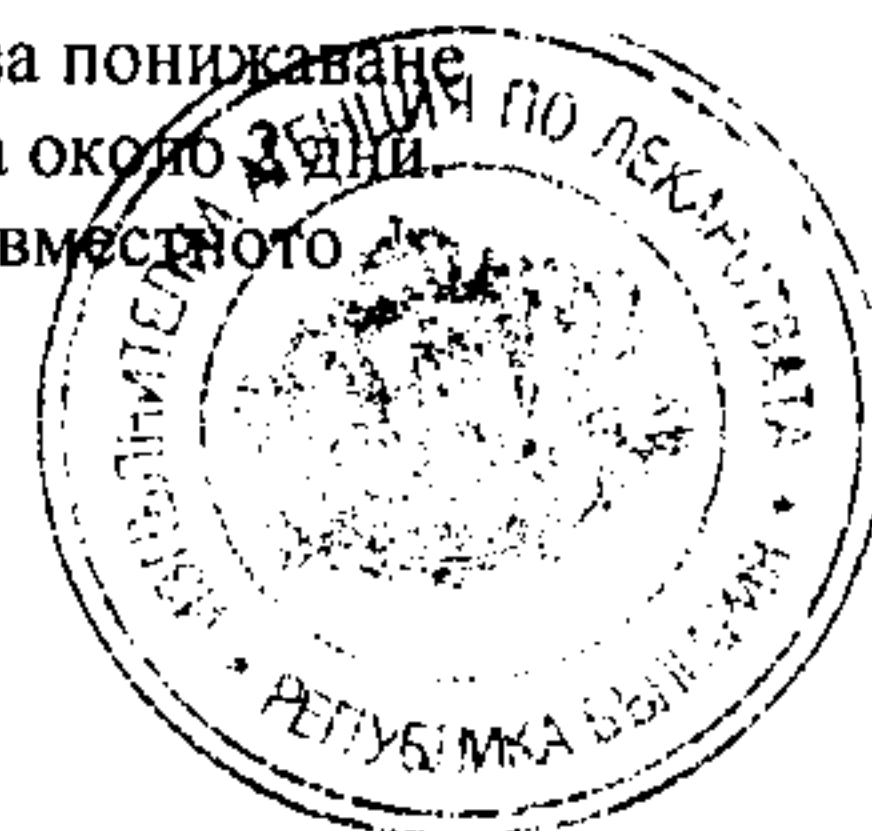
4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

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

Пробенецид се конкурира с меропенем за активната тубулна секреция и по този начин инхибира бъбречната екскреция на меропенем, като в резултат на това елиминационният полуживот и плазмената концентрация на меропенем нарастват. Необходимо е повишено внимание при едновременното приложение на пробенецид и меропенем.

Потенциалният ефект на меропенем върху свързването на други лекарствени продукти с плазмените протеини и върху метаболизма им не е проучвано. Все пак, свързването с плазмените протеини е толкова слабо, че не се очакват взаимодействия с други съединения по този механизъм.

При съвместно приложение на карбапенеми и валпроева киселина има съобщения за понижаване на серумната концентрация на валпроевата киселина с около 60-100 % в рамките на около 3 дни. Поради бързото настъпване и голямото понижаване на серумната концентрация, съвместното



приложение на валпроева киселина и карбапенеми се счита, че не се поддава на контрол и 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 приемат едновременно 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 на и скоро след съвместното приложение на антибиотици с перорален антикоагулант.

Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействия са провеждани само при възрастни.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват или има ограничени данни за приложението на меропенем при бременни жени. Проучвания върху животни не показват пряко или непряко вредно въздействие по отношение на репродуктивната токсичност (вж. точка 5.3).

Като предпазна мярка се предпочита да се избягва приложението на меропенем по време на бременност.

Кърмене

Налични са данни за екскреция на малки количества меропенем в кърмата при хора. Меропенем не трябва да се използва от жени, които кърмят, освен ако потенциалната полза за майката не превишава потенциалните рискове за плода.

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. Обаче, в случай на шофиране или работа с машини, трябва да се има предвид, че при прием на меропенем са докладвани случаи на главоболие, парестезии и гърчове.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила за безопасност

При преглед на 4 872 пациенти с 5 026 терапевтични експозиции на меропенем, най-често съобщаваните нежелани реакции, свързани с меропенем, са диария (2,3 %), обрив (1,4 %), гадене/повръщане (1,4 %) и възпаление на мястото на инжектиране (1,1 %). Най-често съобщаваните лабораторни нежелани реакции, свързани с меропенем, са тромбоцитоза (1,6 %) и повишени стойности на чернодробни ензими (1,5-4,3 %).

Таблично представяне на риска от нежелани лекарствени реакции

В таблицата по-долу всички нежелани реакции са изброени по системо-органен клас и честота: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $<1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $<1/100$); редки



($\geq 1/10\,000$ до $<1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$) и с неизвестна честота (не може да бъде определена от наличните данни). При всяко групиране по честота нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 1

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, агранулоцитоза, хемолитична анемия
Нарушения на имунната система	Нечести	ангиоедем, анафилаксия (виж точки 4.3 и 4.4)
Нарушения на метаболизма и храненето	Нечести	хипокалиемия
Психични нарушения	Редки	делириум
Нарушения на нервната система	Чести	главоболие
	Нечести	парестезии
	Редки	гърчове (виж точка 4.4)
Стомашно-чревни нарушения	Чести	диария, повръщане, гадене, коремна болка
	Нечести	антибиотичен колит (виж точка 4.4)
Хепато-билиарни нарушения	Чести	повишаване на трансаминазите, повишаване на алкалната фосфатаза и лактатната дехидрогеназа в серума
	Нечести	повишаване на серумния билирубин; лекарство-индуцирано чернодробно увреждане ¹
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	обрив, сърбеж
	Нечести	уртикария, токсична епидермална некролиза, синдром на Stevens - Johnson, еритема мултиформе (виж точка 4.4)
	С неизвестна честота	лекарствени реакции с еозинофилия и системни симптоми (DRESS синдром), остра генерализирана екзантематозна пустулоза (AGEP) (виж точка 4.4)
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Нечести	повишени стойности на креатинин в кръвта, повишени стойности на урея в кръвта
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Чести	възпаление, болка
	Нечести	тромбофлебит, болка на мястото на инжектиране

¹ DILI включва хепатит и чернодробна недостатъчност



Описание на избрани нежелани реакции

Синдром на Kounis

Остър коронарен синдром, свързан с алергична реакция (синдром на Kounis) е съобщаван при други бета-лактамни антибиотици (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация

Меропенем е одобрен за употреба при деца на възраст над 3 месеца. От ограничените налични данни, няма доказателства за увеличаване на риска от нежелани лекарствени реакции при деца. Всички получени съобщения са в съответствие със 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:

Изпълнителна агенция по лекарствата
ул. „Дамян Груев” №8
1303 София
Тел.: + 359 2 8903417
уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

При пациенти с бъбречно увреждане е възможно относително предозиране, ако дозата не е коригирана, както е описано в точка 4.2. Ограничен постмаркетингов опит показва, че ако след предозиране се наблюдават нежелани реакции, то те са сходни с профила на нежеланите реакции, описан в точка 4.8, обикновено са леки и отзвучават след прекратяване на приложението или намаляване на дозата. Трябва да се проведе симптоматично лечение.

При пациенти с нормална бъбречна функция се наблюдава бързо елиминиране чрез бъбреците.

Меропенем и неговите метаболити се отстраняват при хемодиализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антибактериални продукти за системно приложение, карбапенеми.
АТС код: J01DH02

Механизъм на действие

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

Фармакокинетична/фармакодинамична зависимост

Подобно на други бета-лактамни антибактериални лекарства, времето, за което концентрациите на меропенем надвишават минималната инхибираща концентрация (MIC, T>MIC) най-добре



корелира с ефикасността. В предклиничните модели меропенем демонстрира активност тогава, когато плазмената концентрация надвишава MIC за инфекциозният причинител за приблизително 40 % от дозовия интервал. Тази целева стойност не е установена клинично.

Механизъм на резистентност

Бактериалната резистентност спрямо меропенем може да се дължи на: (1) понижена пропускливост на външната мембрана на Грам-отрицателните бактерии (поради намалено образуване на порини); (2) намален афинитет към 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 локализирани огнища на инфекции, дължащи се на резистентни към карбапенеми бактерии.

Не съществува кръстосана резистентност между меропенем и хинолони, аминогликозиди, макролиди и тетрациклини. Все пак бактериите може да са резистентни към повече от един клас антибактериални продукти, ако механизмът, по който се осъществява тя, включва непрпускливост за някои съединения и/или наличие на ефлукс-помпа/и.

Гранични стойности

Критериите за интерпретация на MIC (минимална инхибираща концентрация) за тестване на чувствителност са установени от Европейския комитет за изследване на антимикробната чувствителност (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST) за меропенем и са изброени тук: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

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 лекарствения продукт 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)[£]

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

Streptococcus agalactiae (група B)

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

Streptococcus pneumoniae

Streptococcus pyogenes (група A)

Грам-отрицателни аероби

Citrobacter freundii

Citrobacter koseri

Enterobacter aerogenes



Enterobacter cloacae
Escherichia coli
Haemophilus influenzae
Klebsiella oxytoca
Klebsiella pneumoniae
Morganella morganii
Neisseria meningitidis
Proteus mirabilis
Proteus vulgaris
Serratia marcescens

Грам-положителни анаероби

Clostridium perfringens
Peptoniphilus asaccharolyticus
Peptostreptococcus species (включително *P. micros*, *P. anaerobius*, *P. magnus*)

Грам-отрицателни анаероби

Bacteroides caccae
Bacteroides fragilis група
Prevotella bivia
Prevotella disiens

Видове, при които придобитата резистентност може да представлява проблем

Грам-положителни аероби

Enterococcus faecium^{§†}

Грам-отрицателни аероби

Acinetobacter видове
Burkholderia cepacia
Pseudomonas aeruginosa

Микроорганизми с наследена резистентност

Грам-отрицателни аероби

Stenotrophomonas maltophilia
Legionella species

Други микроорганизми

Chlamydophila pneumoniae
Chlamydophila psittaci
Coxiella burnetii
Mycoplasma pneumoniae

§ Видове, показващи естествена интермедиерна чувствителност

£ Всички метицилин-резистентни *staphylococci* са резистентни към меропенем

† Степен на резистентност $\geq 50\%$ в една или повече страни от Европейския съюз.



Сап и мелиоидоза: Употребата на меропенем при хора се основава на данните при изследване за чувствителност на *B. mallei* и *B. pseudomallei* in vitro и на ограничени данни при хора. При лечението на сап и мелиоидоза, лекуващият лекар трябва да потърси информация в националните и/или международните консенсусни документи.

5.2 Фармакокинетични свойства

При здрави доброволци средният плазмен полуживот е приблизително 1 час; средният обем на разпределение е приблизително 0,25 l/kg (11-27 l), а средният клирънс е 287 ml/min при 250 mg, който се понижава до 205 ml/min при 2000 mg. Дозите от 500, 1 000 и 2 000 mg, приложени като инфузия за 30-минути водят съответно до средна C_{max} стойност от приблизително 23, 49 и 115 µg/ml, като съответстващите стойности на AUC са 39,3, 62,3 и 153 µg.h/ml. След 5-минутна инфузия на дози от 500 и 1 000 mg, съответните стойности на C_{max} са 52 и 112 µg/ml. При многократно дозиране през 8 часа, при хора с нормална бъбречна функция не се наблюдава кумулиране на меропенем.

Изпитване при 12 пациенти, на които е приложен меропенем в доза 1 000 mg 8 часа след операция за интраабдоминална инфекция, показва сравними C_{max} и време на полуживот с тези при здрави хора, но по-голям обем на разпределение – 27 l.

Разпределение

Средното свързване на меропенем с плазмените протеини е приблизително 2 % и не зависи от концентрацията му. След бързо приложение (5 минути или по-малко) фармакокинетиката му е биекспоненциална, но това е много по-слабо изразено след 30-минутна инфузия. Установено е добро проникване на меропенем в различни телесни течности и тъкани, вкл. бял дроб, бронхиален секрет, жлъчка, цереброспинална течност, женски полови органи, кожа, фасция, мускули и перитонеален ексудат.

Метаболизъм

Меропенем се метаболизира чрез хидролиза на бета-лактамния пръстен, при което се генерира микробиологично неактивен метаболит. В сравнение с имипенем, меропенем показва намалена чувствителност in vitro спрямо хидролиза от човешката дехидропептидаза-I (DHP-I) и не се налага съвместното му приложение с инхибитор на DHP-I.

Елиминиране

Меропенем се екскретира предимно непроменен през бъбреците; приблизително 70 % (50-75 %) от приложената доза се екскретира непроменена в рамките на 12 часа. Други 28 % се отделят като микробиологично неактивен метаболит. Само 2 % от дозата се елиминира чрез фекалиите. Измереният бъбречен клирънс и ефектът на пробенецид показват, че меропенем е подложен както на филтрация, така и на тубулна секреция.

Бъбречна недостатъчност

Бъбречната недостатъчност води до повишаване на площта под кривата плазмена концентрация/време (AUC) и по-удължен полуживот на меропенем; Установено е повишаване на AUC 2,4 пъти при пациенти с умерена бъбречна недостатъчност (CrCL 33-74 ml/min), 5 пъти при пациенти с тежка бъбречна недостатъчност (CrCL 4-23 ml/min) и 10 пъти при пациенти на хемодиализа (CrCL < 2 ml/min) в сравнение със здрави хора (CrCL >80 ml/min). При пациенти с бъбречна недостатъчност AUC на микробиологично неактивния метаболит с отворен пръстен също се повишава значително. При пациенти с умерена и тежка бъбречна недостатъчност се препоръчва корекция на дозата (вж. точка 4.2).



Меропенем се отстранява чрез хемодиализа, като клирънсът при хемодиализа е приблизително 4 пъти по-висок от този при пациенти с анурия.

Чернодробна недостатъчност

Проучване при пациенти с алкохолна цироза не показва въздействие на чернодробното заболяване върху фармакокинетиката на меропенем при многократно дозиране.

Възрастни пациенти

Проведените при пациенти фармакокинетични проучвания не показват значими фармакокинетични различия в сравнение със здрави доброволци с еквивалентна бъбречна функция. Популационният модел, изграден въз основа на данните от 79 пациенти с интраабдоминална инфекция или пневмония, показва зависимост на централния обем от теглото, креатининовия клирънс и възрастта.

Педиатрична популация

Фармакокинетиката при бебета и деца с инфекциозни заболявания при дози 10, 20 и 40 mg/kg показва стойности на St_{max} , близки до тези при възрастни след прилагане на дози съответно от 500, 1 000 и 2 000 mg. При всички деца, освен при най-малките, сравнението показва фармакокинетично съответствие между дозите и полуживота, сходно с наблюдаваното при възрастни (< 6 месеца $t_{1/2} = 1,6$ часа). Средните стойности на клирънса на меропенем са 5,8 ml/min/kg (6-12 години), 6,2 ml/min/kg (2-5 години), 5,3 ml/min/kg (6-23 месеца) и 4,3 ml/min/kg (2-5 месеца). Приблизително 60 % от приложената доза се излъчва с урината в рамките на 12 часа като меропенем и още 12 % като метаболит. Концентрацията на меропенем в церебро-спиналната течност при деца с менингит е приблизително 20 % от плазмената концентрация, въпреки че има значителна интериндивидуална вариабилност.

Фармакокинетиката на меропенем при новородени, при които се налага антиинфекциозно лечение, показва по-висок клирънс при новородени с по-голяма хронологична или гестационна възраст при общ среден полуживот 2,9 часа. Симулации „Монте Карло“, направени въз основа на популационен фармакокинетичен модел показват, че приложението на меропенем в дозировка 20 mg/kg през 8 часа води до достигане на MIC за *P. aeruginosa* през > 60 % от времето при 95 % от недоносените и 91 % от доносените новородени.

Пациенти в старческа възраст

Фармакокинетични проучвания при здрави доброволци в старческа възраст (65-80 години) показват намаляване на плазмения клирънс, корелиращо със свързаното с възрастта намаляване на креатининовия клирънс, както и по-слабо намаляване на небъбречния клирънс. При пациенти в старческа възраст не се налага редукция на дозата, освен в случаите на умерена до тежка бъбречна недостатъчност (вж. точка 4.2).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Проучвания 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 маймуни при дози от 500 mg/kg в 7-дневно проучване.

Меропенем оикновено се понася добре от централната нервна система. В проучвания за остра токсичност при гризачи при дози, надвишаващи 1000 mg/kg се наблюдават промени.



При интравенозно приложение, LD₅₀ на меропенем при гризачи е над 2 000 mg/kg.

При проучвания с многократно дозиране с продължителност до 6 месеца се наблюдават единствено незначителни ефекти, сред които понижаване на параметрите на еритроцитите при кучета.

От проведеният 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.

При млади животни няма данни за повишена чувствителност към меропенем в сравнение с възрастни животни. В изпитванията върху животни интравенозната лекарствена форма се понася добре.

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев карбонат

6.2 Несъвместимости

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

6.3 Срок на годност

Меропенем АптаФарма 500 mg: 4 години
Меропенем АптаФарма 1000 mg: 4 години
Меропенем АптаФарма 2000 mg: 3 години.

След разтваряне:

Приложение като интравенозна болус инжекция

Разтворът за болусно инжектиране се приготвя чрез разтваряне на лекарствения продукт с вода за инжекции до крайна концентрация от 50 mg/ml.

Химичната и физична стабилност на приготвения разтвор за болус инжекция е доказана при престой от 3 часа при 25 °C или 12 часа в хладилник (2-8 °C).

От микробиологична гледна точка, освен ако метода за отваряне/приготвяне/разтваряне изключва риск от микробиологично замърсяване, лекарственият продукт трябва да се използва незабавно.

Ако не се използва незабавно, времето и условията на съхранение са отговорност на потребителя.

Приложение като интравенозна инфузия



Разтворът за интравенозна инфузия се приготвя чрез разтваряне на лекарствения продукт с 9 mg/ml (0.9%) разтвор на натриев хлорид или 50 mg/ml (5%) разтвор на глюкоза (декстроза) за инфузия до крайна концентрация от 1 до 20 mg/ml.

Меропенем АптаФарма 500 mg:

Химичната и физична стабилност на приготвения разтвор за инфузия с 9 mg/ml (0,9%) разтвор на натриев хлорид е доказана при престой за 6 часа при 25 °С или 24 часа в хладилник (2-8 °С).

Меропенем АптаФарма 1000 mg:

Химичната и физична стабилност на приготвения разтвор за инфузия с 9 mg/ml (0,9%) разтвор на натриев хлорид е доказана при престой за 6 часа при 25 °С или 24 часа в хладилник (2-8 °С).

Меропенем АптаФарма 2000 mg:

Химичната и физична стабилност на приготвения разтвор за инфузия с 9 mg/ml (0,9%) разтвор на натриев хлорид е доказана при престой за 3 часа при 25 °С или 24 часа в хладилник (2-8 °С).

Приготвеният разтвор на лекарствения продукт с 50 mg/ml (5%) разтвор на глюкоза (декстроза) трябва да се използва незабавно.

От микробиологична гледна точка, освен ако метода за отваряне/приготвяне/разтваряне изключва риск от микробиологично замърсяване, лекарственият продукт трябва да се използва незабавно.

Ако не се използва незабавно, времето и условията на съхранение са отговорност на потребителя.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 30°C.

Приготвеният разтвор да не се замразява.

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

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Меропенем АптаФарма 500 mg:

Бял до бледо жълт кристален прах в прозрачни, безцветни стъклени флакони клас III от 20 ml, с гумена запушалка (бромбутилова, с диаметър 20 mm) и виолетово отчупващо се капаче (от пластмаса или алуминий).

Меропенем АптаФарма 1000 mg:

Бял до бледо жълт кристален прах в прозрачни, безцветни стъклени флакони клас III от 20 ml, с гумена запушалка (бромбутилова, с диаметър 20 mm) и сиво отчупващо се капаче (от пластмаса или алуминий).

Този лекарствен продукт се предлага в опаковки от 1 или 10 флакона.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Меропенем АптаФарма 2000 mg:

Бял до бледо жълт кристален прах в прозрачни, безцветни стъклени флакони клас I от 50 ml, с бромбутилова гумена запушалка, тип-I и зелено отчупващо се капаче (от полипропилен или алуминий).



Този лекарствен продукт се предлага в опаковки от 6 флакона.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Инжекция

Разтворът за болусно интравенозно инжектиране се приготвя чрез разтваряне на лекарствения продукт с вода за инъекции.

Инфузия

Разтворът за интравенозна инфузия се приготвя чрез директно разтваряне на лекарствения продукт с 9 mg/ml (0.9 %) разтвор на натриев хлорид или 50 mg/ml (5 %) разтвор на глюкоза (декстроза) за инфузия до крайна концентрация от 1 до 20 mg/ml.

Флаконите са предназначени само за еднократна употреба.

При приготвянето и приложението на лекарствения продукт трябва да се спазват стандартните асептични техники.

След разтваряне, лекарственият продукт представлява бистър разтвор, безцветен до жълт на цвят.

Разтворът трябва да се разклати преди употреба. Преди приложение, разтворът трябва да се огледа внимателно за наличие на частици или промяна в цвета. Трябва да се използва само бистър, безцветен до жълт разтвор, без видими частици.

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Apta Medica Internacional d.o.o.
Likozarjeva ul. 6
1000 Ljubljana
Словения

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Меропенем АптаФарма 500 mg: Рег. № 20190051
Меропенем АптаФарма 1000 mg: Рег. № 20190052
Меропенем АптаФарма 2000 mg: Рег. № 20220262

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

Дата на първо разрешаване :

Меропенем АптаФарма 500 mg: 13.03.2019

Меропенем АптаФарма 1000 mg: 13.03.2019

Меропенем АптаФарма 2000 mg: 21.09.2022

Дата на последно подновяване:

Меропенем АптаФарма 500 mg: 11.08.2022



Меропенем АптаФарма 1000 mg: 11.08.2022
Меропенем АптаФарма 2000 mg:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

05.09.2025

