ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

Меропенем-Дарниця

(Meropenem-Darnitsa)

Склад:

діюча речовина: meropenem trihydrate;

1 флакон містить меропенему тригідрату 1140 мг, що еквівалентно меропенему 1000 мг;

допоміжна речовина: натрію карбонат.

Лікарська форма. Порошок для розчину для ін’єкцій та інфузій.

Основні фізико-хімічні властивості: порошок від білого до світло-жовтого кольору.

Фармакотерапевтична група. Протимікробні засоби для системного застосування. Інші β-лактамні антибактеріальні засоби. Карбапенеми. Меропенем. Код АТХ J01D H02.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Меропенем чинить бактерицидну дію шляхом інгібування синтезу стінок бактеріальних клітин у грампозитивних і грамнегативних бактерій шляхом зв’язування з білками, що зв’язують пеніцилін (PBP).

Як і в інших бета-лактамних антибактеріальних засобів, показники часу, при яких концентрації меропенему перевищували мінімальні інгібувальні концентрації (МІК) (Т > МІК), вказували на високий ступінь кореляції з ефективністю. На доклінічних моделях меропенем продемонстрував активність при концентраціях у плазмі крові, що перевищували МІК для інфікуючих мікроорганізмів приблизно на 40 % в інтервалі дозування. Це цільове значення не було встановлено клінічно.

Бактеріальна резистентність до меропенему може виникнути у результаті: (1) зниження проникності зовнішньої мембрани грамнегативних бактерій (у зв’язку зі зниженням продукування поринів), (2) зниження спорідненості з цільовими PBP, (3) підвищення експресії

компонентів ефлюксного насоса та (4) продукування бета-лактамаз, які можуть гідролізувати карбапенеми.

У Європейському Союзі були зареєстровані вогнища інфекції, спричинені бактеріями, стійкими до карбапенемів.

Перехресна резистентність між меропенемом і лікарськими засобами, що належать до класів хінолонів, аміноглікозидів, макролідів та тетрациклінів, з урахуванням цільових мікроорганізмів відсутня. Однак бактерії можуть проявляти резистентність до більш ніж одного класу антибактеріальних препаратів у випадку, коли залучений до дії механізм включає непроникність мембрани клітин та/або присутність ефлюксного насоса (насосів).

Нижче наведені граничні значення МІК, що були визначені у ході клінічних досліджень Європейським комітетом з визначення чутливості до протимікробних препаратів (EUCAST).

Мікроорганізм	Чутливий (S) (мг/л)	Резистентний (R) (мг/л)
Enterobacteriaceae	≤ 2	> 8
Види *Pseudomonas*	≤ 2	> 8
Види *Acinetobacter*	≤ 2	> 8
Streptococcus, групи A, B, C, G	Примітка 6	Примітка 6
Streptococcus pneumoniae[1]	≤ 2	> 2
Інші стрептококи[2]	≤ 2	> 2
Види *Enterococcus*	–	–
Види *Staphylococcus*	Примітка 3	Примітка 3
Haemophilus influenzae[1,2] та *Moraxella catarrhalis*[2]	≤ 2	> 2
Neisseria meningitidis[2,4]	≤ 0,25	> 0,25
Грампозитивні анаероби, крім *Clostridium difficile*	≤ 2	> 8
Грамнегативні анаероби	≤ 2	> 8
Listeria monocytogenes	≤ 0,25	> 0,25
Граничні значення, не пов’язані з видами мікроорганізмів[5]	≤ 2	> 8

[1]Граничні значення меропенему для *Streptococcus pneumoniae* та *Haemophilus influenzae* при менінгіті становлять 0,25/л мг/л (чутливі) і 1 мг/л (резистентні).

[2]Штами мікроорганізмів зі значеннями МІК, вищими за граничні значення S/R, є дуже рідкісними або про них на цей час не повідомлялося. Аналізи щодо ідентифікації та протимікробної чутливості стосовно будь-якого такого ізоляту необхідно повторити, і якщо результат підтверджується, ізолят направляється до експертної лабораторії. До того часу, поки є дані про клінічну відповідь для верифікованих ізолятів з МІК, вищими за поточні граничні значення резистентності, ізоляти мають реєструватися як стійкі.

[3]Чутливість стафілококів до карбапенемів прогнозується, виходячи з даних чутливості до цефокситину.

[4]Граничні значення стосуються тільки менінгіту.

[5]Граничні значення, не пов’язані з видами мікроорганізмів, були визначені в основному, виходячи з даних фармакокінетики/фармакодинаміки, і не залежать від розподілу МІК окремих видів. Вони призначені для використання стосовно видів, не зазначених у таблиці та примітках. Граничні значення, не пов’язані з видами,

базуються на таких дозах: граничні значення EUCAST застосовуються до меропенему по 1000 мг 3 рази на добу внутрішньовенно протягом 30 хвилин як найнижчої дози. Розглядалися дози по 2 г 3 рази на добу при важких інфекціях і при проміжних/резистентних граничних значеннях.

[6]Бета-лактамна чутливість стрептококових груп A, B, C і G прогнозується, виходячи з чутливості до пеніциліну.

«–» Проведення аналізу щодо визначення чутливості не рекомендується, оскільки вид є поганою мішенню для проведення лікування лікарським засобом. Ізоляти можуть бути визначені як резистентні без попереднього тестування.

Поширеність набутої резистентності окремих видів може змінюватися географічно та у часі, тому бажано спиратися на місцеву інформацію стосовно резистентності мікроорганізмів, особливо при лікуванні тяжких інфекцій. У разі необхідності, коли рівень поширеності резистентності мікроорганізмів на місцевому рівні є таким, що користь від застосування лікарського засобу, принаймні стосовно деяких видів інфекцій, викликає сумніви, слід звернутися за консультацією до експерта.

Нижче перераховуються патогенні мікроорганізми, виходячи з клінічного досвіду і терапевтичних протоколів лікування захворювань.

Зазвичай чутливі види

Грампозитивні аероби

Enterococcus faecalis[7]

Staphylococcus aureus (метицилінчутливий)[8]

Види *Staphylococcus* (метицилінчутливий), зокрема *Staphylococcus epidermidis*

Streptococcus agalactiae (група B)

Група *Streptococcus milleri* (*S. anginosus, S. constellatus* та *S. intermedius*)

Streptococcus pneumoniae

Streptococcus pyogenes (група A)

Грамнегативні аероби

Citrobacter freundii

Citrobacter koseri

Enterobacter aerogenes

Enterobacter cloacae

Escherichia coli

Haemophilus influenzae

Klebsiella oxytoca

Klebsiella pneumoniae

Morganella morganii

Neisseria meningitides

Proteus mirabilis

Proteus vulgaris

Serratia marcescens

Грампозитивні анаероби

Clostridium perfringens

Peptoniphilus asaccharolyticus

Види *Peptostreptococcus* (зокрема *P. micros, P. anaerobius, P. magnus)*

Грамнегативні анаероби

Bacteroides caccae

Група *Bacteroides fragilis*

Prevotella bivia

Prevotella disiens

Види, які можуть набувати резистентності

Грампозитивні аероби

Enterococcus faecium[7,9]

Грамнегативні аероби

Види *Acinetobacter Burkholderia cepacia*

Pseudomonas aeruginosa

Природно резистентні мікроорганізми

Грамнегативні аероби

Stenotrophomonas maltophilia

Види *Legionella*

Інші мікроорганізми

Chlamydophila pneumoniae

Chlamydophila psittaci

Coxiella burnetii

Mycoplasma pneumoniae

[7]Види, які виявили природну проміжну чутливість.

[8]Усі метицилінрезистентні стафілококи є резистентними до меропенему.

[9]Показник резистентності > 50 % в одній або кількох країнах ЄС.

Сап і меліоїдоз: використання меропенему у людей базується на даних чутливості до *B. mallei* і *B. pseudomallei in vitro* і на обмежених даних щодо людей. Лікарі повинні спиратися на національні та/або міжнародні консенсусні документи, що стосуються лікування сапу і меліоїдозу.

Фармакокінетика.

У здорових людей середній період напіввиведення з плазми крові становить приблизно 1 годину; середній об’єм розподілу становить приблизно 0,25 л/кг (11–27 л); середній кліренс становить 287 мл/хв при застосуванні препарату у дозі 250 мг, зі зниженням кліренсу до 205 мл/хв при застосуванні препарату у дозі 2 г. При застосуванні препарату у дозах 500, 1000 і 2000 мг, що вводили у вигляді інфузії протягом 30 хвилин, середні значення C_{max} відповідно становили приблизно 23, 49 і 115 мкг/мл; відповідні значення AUC становили 39,3, 62,3 і 153 мкг×год/мл. Після проведення інфузії протягом 5 хвилин значення C_{max} становлять 52 і 112 мкг/мл при введенні препарату у дозах 500 і 1000 мг відповідно. При введенні кількох доз препарату кожні 8 годин пацієнтам з нормальною функцією нирок накопичення меропенему не спостерігалося.

У ході проведення дослідження з участю 12 пацієнтів, яким вводили меропенем у дозі 1000 мг кожні 8 годин після проведення хірургічної операції з приводу інтраабдомінальних інфекцій, C_{max} і період напіввиведення відповідали таким показникам у здорових людей, але об’єм розподілу був більший (27 л).

Розподіл

Середнє значення зв’язування меропенему з білками плазми крові становило приблизно 2 % і не залежало від концентрації препарату. Після швидкого введення препарату (5 хвилин або менше) фармакокінетика є біекспоненціальною, але це є набагато менш очевидним після 30-хвилинної інфузії. Було виявлено, що меропенем добре проникає у деякі рідини та тканини організму, включаючи легені, бронхіальний секрет, жовч, спинномозкову рідину, тканини статевих органів жінки, шкіру, фасції, м’язи і перитонеальні ексудати.

Метаболізм

Меропенем метаболізується шляхом гідролізу бета-лактамного кільця, утворюючи мікробіологічно неактивний метаболіт. В умовах *in vitro* меропенем демонструє знижену сприйнятливість до гідролізу під дією дегідропептидази-I (ДГП-I) людини порівняно з

іміпенемом, і потреби в одночасному застосуванні інгібітора ДГП-І немає.

Виведення

Меропенем у першу чергу виводиться у незміненому вигляді нирками; близько 70 % (50–75 %) дози препарату виводиться у незміненому вигляді протягом 12 годин. Ще 28 % виділяється у вигляді мікробіологічно неактивного метаболіту. Виведення з калом являє собою лише близько 2 % від дози. Виміряний нирковий кліренс та ефект пробенециду показують, що меропенем піддається як фільтрації, так і канальцевій секреції.

Ниркова недостатність

Порушення функції нирок зумовлює появу високих показників AUC у плазмі крові і триваліший період напіввиведення меропенему. Спостерігалося збільшення показників AUC у 2,4 раза у пацієнтів з помірним порушенням функції нирок (кліренс креатиніну (КК) 33–74 мл/хв), у 5 разів — у пацієнтів з тяжким порушенням функції нирок (КК 4–23 мл/хв) і в 10 разів — у пацієнтів, які перебувають на гемодіалізі (КК < 2 мл/хв) порівняно зі здоровими особами (КК > 80 мл/хв). Показники AUC мікробіологічно неактивного метаболіту з відкритим кільцем також значно підвищувалися у пацієнтів з порушенням функції нирок. Корекція дози препарату рекомендується пацієнтам з помірним та тяжким порушенням функції нирок (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Меропенем виводиться шляхом гемодіалізу з кліренсом, що був під час проведення гемодіалізу приблизно в 4 рази вищий, ніж у пацієнтів з анурією.

Печінкова недостатність

Дослідження з участю пацієнтів з алкогольним цирозом печінки показує відсутність впливу захворювання печінки на фармакокінетику меропенему після застосування повторних доз препарату.

Дорослі пацієнти

Дослідження фармакокінетики, проведені з участю пацієнтів, не виявили значних фармакокінетичних відмінностей порівняно зі здоровими особами з аналогічною функцією нирок. Популяційна модель, розроблена на основі даних 79 пацієнтів з інтраабдомінальною інфекцією або пневмонією, показала залежність основного об’єму від маси тіла, кліренсу креатиніну і віку.

Діти

Дослідження фармакокінетики у немовлят і дітей з інфекцією при застосуванні препарату у дозах 10, 20 і 40 мг/кг продемонстрували значення C_{max}, що наближаються до значень, виявлених у дорослих після застосування препарату у дозах 500, 1000 і 2000 мг відповідно. Фармакокінетичні характеристики залежно від дози препарату і періоду напіввиведення були подібні до таких, що спостерігалися у дорослих, у всіх, крім наймолодших пацієнтів (< 6 місяців, $t_{1/2}$ 1,6 год). Середні значення кліренсу меропенему становили 5,8 мл/хв/кг (6–12 років), 6,2 мл/хв/кг (2–5 років), 5,3 мл/хв/кг (6–23 місяці) і 4,3 мл/хв/кг (2–5 місяців). Приблизно 60 % дози виводиться з сечею протягом 12 годин у вигляді меропенему та ще 12 % — у вигляді метаболіту. Концентрації меропенему у спинномозковій рідині у дітей з менінгітом становлять приблизно 20 % від одночасно виявлених рівнів препарату у плазмі крові, хоча має місце значна міжсуб’єктна варіабельність показників.

Фармакокінетика меропенему у новонароджених, яким застосовували антибактеріальне лікування, продемонструвала вищий кліренс у новонароджених з більшим хронологічним або гестаційним віком із загальним середнім періодом напіввиведення 2,9 години. Моделювання процесу за методом Монте-Карло з урахуванням популяційної ФК-моделі показало, що при застосуванні 20 мг/кг кожні 8 годин було досягнуто T > МІК 60 % стосовно *P. aeruginosa* у 95 % новонароджених, які народилися передчасно, і у 91 % доношених новонароджених.

Пацієнти літнього віку

Дослідження фармакокінетики у здорових осіб літнього віку (65–80 років) показали зниження кліренсу плазми крові, що корелює зі зниженням кліренсу креатиніну, пов’язаним з віком, а також незначне зниження ниркового кліренсу. Корекція дози препарату не потрібна пацієнтам літнього віку, за винятком випадків помірного і тяжкого порушення функції нирок.

Клінічні характеристики.

Показання.

Меропенем-Дарниця показаний для лікування таких інфекцій у дорослих і дітей віком від 3 місяців:

- пневмонія, зокрема негоспітальна та госпітальна;
- бронхолегеневі інфекції при муковісцидозі;
- ускладнені інфекції сечовивідних шляхів;
- ускладнені інтраабдомінальні інфекції;
- інфекції під час пологів і післяпологові інфекції;
- ускладнені інфекції шкіри і м’яких тканин;
- гострий бактеріальний менінгіт.

Меропенем-Дарниця можна застосовувати для лікування пацієнтів із нейтропенією і лихоманкою при підозрі на те, що вона спричинена бактеріальною інфекцією.

Для лікування пацієнтів із бактеріємією, яка пов’язана або може бути пов’язаною з будь-якою із зазначених вище інфекцій.

Слід враховувати офіційні рекомендації щодо відповідного застосування антибактеріальних препаратів.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин лікарського засобу.

Підвищена чутливість до будь-якого іншого антибактеріального засобу групи карбапенемів.

Тяжка підвищена чутливість (наприклад анафілактичні реакції, тяжкі реакції з боку шкіри) до будь-якого іншого типу бета-лактамного антибактеріального засобу (наприклад, пеніцилінів або цефалоспоринів).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Дослідження щодо взаємодії меропенему з іншими лікарськими засобами, крім пробенециду, не проводили.

Пробенецид конкурує з меропенемом щодо активного канальцевого виведення, чим пригнічує ниркову екскрецію меропенему, що призводить до збільшення періоду напіввиведення та підвищення концентрації меропенему у плазмі крові. Слід бути обережним у разі одночасного застосування пробенециду з меропенемом.

Потенційний вплив меропенему на зв’язування з білками інших препаратів або метаболізм не вивчався. Проте зв’язування з білками настільки незначне, що взаємодії з іншими сполуками з урахуванням цього механізму можна не очікувати.

При одночасному застосуванні з карбапенемами було зареєстровано зниження рівнів вальпроєвої кислоти в крові, у результаті чого зниження рівнів вальпроєвої кислоти приблизно за 2 дні становило 60–100 %. Через швидкий початок дії одночасне застосування вальпроєвої кислоти / вальпроату натрію / вальпроміду і карбапенемів вважається таким, що не піддається коригуванню, тому слід уникати такої взаємодії (див. розділ «Особливості застосування»).

Пероральні антикоагулянти

Одночасне застосування антибіотиків із варфарином може посилювати його антикоагулянтний ефект. Було зареєстровано багато повідомлень про підвищення антикоагулянтного ефекту пероральних антикоагулянтних препаратів, зокрема варфарину, у пацієнтів, які одночасно отримують антибактеріальні препарати. Ризик може змінюватися залежно від виду основної інфекції, віку і загального стану пацієнта, таким чином внесок антибактеріальних препаратів у підвищення міжнародного нормалізованого відношення (МНВ) оцінити важко. Рекомендується проводити частий контроль МНВ протягом та одразу після одночасного застосування антибіотиків з пероральним антикоагулянтом.

Діти

Усі дослідження лікарських взаємодій проводили тільки у дорослих.

Особливості застосування.

При виборі меропенему як засобу лікування слід брати до уваги доцільність застосування антибактеріального засобу групи карбапенемів, враховуючи такі фактори, як тяжкість інфекції, поширеність резистентності до інших відповідних антибактеріальних засобів, а також ризик вибору препарату щодо бактерій, стійких до карбапенемів.

Резистентність видів *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* та *Acinetobacter*

У Європейському Союзі резистентність до пенемів *Enterobacteriaceae, Pseudomonas aeruginosa* і *Acinetobacter* варіюється. При призначенні препарату рекомендується враховувати місцеву резистентність цих бактерій до пенемів.

Реакції гіперчутливості

Як і при застосуванні інших бета-лактамних антибіотиків, повідомлялося про випадки серйозних, іноді з летальними наслідками, реакцій підвищеної чутливості (див. розділи «Протипоказання» та «Побічні реакції»).

Пацієнти, у яких в анамнезі зареєстровані випадки підвищеної чутливості до карбапенемів, пеніцилінів або інших бета-лактамних антибіотиків, можуть також мати підвищену чутливість до меропенему. Перед початком терапії меропенемом слід провести ретельне опитування щодо попередніх реакцій підвищеної чутливості до бета-лактамних антибіотиків.

При виникненні тяжкої алергічної реакції застосування препарату слід припинити та вдатися до відповідних заходів.

Повідомлялося про тяжкі побічні реакції з боку шкіри, такі як синдром Стівенса — Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, медикаментозна реакція з еозинофілією і системними симптомами (DRESS-синдром), мультиформна еритема та гострий генералізований екзантематозний пустульоз, у пацієнтів, які отримували лікування меропенемом (див. розділ «Побічні реакції»). У разі появи ознак та симптомів, що свідчать про ці реакції, меропенем слід негайно відмінити і розглянути альтернативне лікування.

Коліт, пов’язаний із застосуванням антибіотиків

При застосуванні практично всіх антибактеріальних препаратів, зокрема меропенему, були зареєстровані випадки коліту, пов’язаного із застосуванням антибіотиків, і випадки псевдомембранозного коліту, ступінь тяжкості яких може варіювати від легкого до такого, що становить загрозу життю. Тому важливо брати до уваги можливість такого діагнозу у пацієнтів, у яких під час або після застосування меропенему виникла діарея (див. розділ «Побічні реакції»). Слід розглянути питання щодо припинення лікування меропенемом та застосування специфічного лікування, спрямованого проти *Clostridium difficile*. Не слід призначати лікарські засоби, які пригнічують перистальтику кишечника.

Судоми

Під час лікування карбапенемами, зокрема меропенемом, рідко повідомляли про судоми (див. розділ «Побічні реакції»).

Контроль функції печінки

У зв’язку з ризиком розвитку печінкової токсичності (порушення функції печінки з холестазом і цитолізом) під час лікування меропенемом слід ретельно контролювати печінкові функції (див. розділ «Побічні реакції»).

Застосування меропенему пацієнтам із захворюваннями печінки: у пацієнтів слід ретельно контролювати печінкові функції. Коригування дози препарату не потрібне (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Сероконверсія прямого антиглобулінового тесту (реакція Кумбса)

Лікування меропенемом може призвести до виникнення позитивної прямої/непрямої реакції Кумбса.

Одночасне застосування меропенему і вальпроєвої кислоти / вальпроату натрію / вальпроміду не рекомендується (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Важлива інформація про допоміжні речовини.

Цей лікарський засіб містить 90 мг натрію на флакон об’ємом 1000 мг, що еквівалентно 4,5 % максимальної добової дози натрію для дорослої людини (2 г), рекомендованої ВООЗ.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність. Дані щодо застосування меропенему вагітним жінкам відсутні або їх кількість обмежена.

Дослідження на тваринах не виявили прямих або опосередкованих ефектів репродуктивної токсичності. Як запобіжний захід, бажано уникати застосування меропенему під час вагітності.

Годування груддю. Повідомлялося, що невелика кількість меропенему проникає у грудне молоко людини. Меропенем можна застосовувати матерям-годувальницям лише у випадках, якщо очікувана користь для матері перевищує потенційний ризик для дитини.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Дослідження впливу препарату на здатність керувати транспортними засобами та працювати з механізмами не проводили.

При керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами рекомендується дотримуватися особливої обережності, враховуючи можливість розвитку головного болю, парестезій або судом, про які повідомлялось при застосуванні меропенему.

Спосіб застосування та дози.

Флакон з лікарським засобом призначений тільки для одноразового використання.

Розчин слід струсити перед використанням.

Дозування

Наведені далі таблиці містять загальні рекомендації щодо дозування лікарського засобу.

Доза меропенему і тривалість лікування залежить від виду збудника хвороби, тяжкості захворювання та відповіді на лікування.

Меропенем-Дарниця при застосуванні у дозі до 2 г тричі на добу дорослим та дітям з масою тіла більше 50 кг і у дозі до 40 мг/кг тричі на добу дітям особливо підходить для лікування деяких видів інфекцій, спричинених менш чутливими видами бактерій (наприклад, види *Enterobacteriaceae, Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter*), або дуже тяжких інфекцій.

Необхідно дотримуватися додаткових рекомендацій щодо дозування при лікуванні пацієнтів із нирковою недостатністю (див. далі).

Таблиця 1

Рекомендовані дози для дорослих та дітей з масою тіла більше 50 кг

Інфекція	Одноразова доза для введення кожні 8 годин
Пневмонія, зокрема негоспітальна та госпітальна пневмонія	500 мг або 1 г
Бронхолегеневі інфекції при муковісцидозі	2 г
Ускладнені інфекції сечовивідних шляхів	500 мг або 1 г
Ускладнені інтраабдомінальні інфекції	500 мг або 1 г
Інфекції під час пологів і післяпологові інфекції	500 мг або 1 г
Ускладнені інфекції шкіри і м’яких тканин	500 мг або 1 г
Гострий бактеріальний менінгіт	2 г
Лікування пацієнтів з фебрильною нейтропенією	1 г

Меропенем-Дарниця зазвичай слід застосовувати у вигляді внутрішньовенної інфузії тривалістю від 15 до 30 хвилин.

Крім того, дози препарату до 1 г можна вводити у вигляді внутрішньовенної болюсної ін’єкції протягом приблизно 5 хвилин. Дані з безпеки, що підтверджують введення дорослим препарату у дозі 2 г у вигляді внутрішньовенної болюсної ін’єкції, обмежені.

Порушення функції нирок

Таблиця 2

Рекомендовані дози для дорослих та дітей з масою тіла більше 50 кг, якщо кліренс креатиніну становить менше 51 мл/хв

Кліренс креатиніну (мл/хв)	Одноразова доза (див. таблицю 1)	Частота
26–50	повна одноразова доза	кожні 12 годин
10–25	половина одноразової дози	кожні 12 годин
< 10	половина одноразової дози	кожні 24 години

Дані, що підтверджують застосування вказаних у таблиці 2 доз препарату, відкоригованих на одиницю дози 2 г, обмежені.

Меропенем виводиться за допомогою гемодіалізу та гемофільтрації, тому необхідну дозу препарату слід вводити після завершення процедури гемодіалізу.

Рекомендацій щодо встановленої дози препарату для пацієнтів, які отримують перитонеальний діаліз, немає.

Порушення функції печінки

Для пацієнтів із порушенням функції печінки коригування дози препарату не потрібне (див. розділ «Особливості застосування»).

Дозування для пацієнтів літнього віку

Для пацієнтів літнього віку з нормальною функцією нирок або із значеннями кліренсу креатиніну вище 50 мл/хв коригування дози не потрібне.

Діти віком до 3 місяців

Немає даних про безпеку та ефективність меропенему у дітей віком до 3 місяців, і оптимальний режим дозування не встановлений. Існують обмежені фармакокінетичні дані, які обґрунтовують застосування дози меропенему 20 мг/кг кожні 8 годин (див. розділ «Фармакокінетика»).

Таблиця 3

Рекомендовані дози для дітей віком від 3 місяців до 11 років з масою тіла до 50 кг

Інфекція	Одноразова доза для введення кожні 8 годин
Пневмонія, зокрема негоспітальна та госпітальна пневмонія	10 або 20 мг/кг маси тіла
Бронхолегеневі інфекції при муковісцидозі	40 мг/кг маси тіла
Ускладнені інфекції сечовивідних шляхів	10 або 20 мг/кг маси тіла
Ускладнені інтраабдомінальні інфекції	10 або 20 мг/кг маси тіла
Ускладнені інфекції шкіри і м’яких тканин	10 або 20 мг/кг маси тіла
Гострий бактеріальний менінгіт	40 мг/кг маси тіла
Лікування пацієнтів з фебрильною нейтропенією	20 мг/кг маси тіла

Діти з масою тіла більше 50 кг

Слід застосовувати дозу, як для дорослих пацієнтів.

Досвіду застосування препарату дітям з порушенням функції нирок немає.

Спосіб застосування

Меропенем-Дарниця зазвичай слід застосовувати у вигляді внутрішньовенної інфузії тривалістю від 15 до 30 хвилин. Крім того, дози меропенему до 20 мг/кг можуть бути введені у вигляді внутрішньовенної болюсної ін’єкції протягом приблизно 5 хвилин. Дані з безпеки, що

підтверджують введення дітям препарату у дозі 40 мг/кг у вигляді внутрішньовенної болюсної ін’єкції, обмежені.

Проведення внутрішньовенної болюсної ін’єкції

Розчин для болюсної ін’єкції слід готувати шляхом розчинення лікарського засобу Меропенем-Дарниця у воді для ін’єкцій до отримання концентрації 50 мг/мл.

Хімічна і фізична стабільність приготованого розчину для болюсної ін’єкції зберігалася протягом 3 годин при температурі до 25 °С або 12 годин при температурі 2–8 °С.

Проведення внутрішньовенної інфузії

Розчин для інфузії слід готувати шляхом розчинення лікарського засобу Меропенем-Дарниця у 0,9 % розчині натрію хлориду для інфузій або у 5 % розчині глюкози (декстрози) для інфузій до отримання концентрації 1–20 мг/мл.

Хімічна і фізична стабільність приготованого розчину для інфузії з використанням 0,9 % розчину натрію хлориду зберігалася протягом 3 годин при температурі 25 °С або впродовж 24 годин при температурі 2–8 °С. З мікробіологічної точки зору лікарський засіб необхідно використати негайно. Якщо лікарський засіб одразу ж не використано, слід ретельно контролювати термін та умови його зберігання приготованого розчину.

Приготований з 5 % розчином глюкози (декстрози) розчин Меропенему-Дарниця слід використати негайно.

Не слід заморожувати приготовані розчини.

Діти.

Лікарський засіб застосовувати дітям віком від 3 місяців.

Передозування.

Відносне передозування можливе у пацієнтів з порушенням функції нирок у випадку, якщо доза препарату не коригується, як описано у розділі «Спосіб застосування та дози». Обмежений досвід постмаркетингового застосування препарату вказує на те, що небажані реакції, які виникають після передозування, співвідносяться з профілем побічних реакцій, зазначених у розділі «Побічні реакції» та, як правило, легкі за тяжкістю проявів і минають після відміни препарату або зниження його дози. Слід розглянути необхідність симптоматичного лікування.

В осіб із нормальною функцією нирок відбувається швидке виведення препарату нирками.

Гемодіаліз виводить меропенем і його метаболіти з організму.

Побічні реакції.

Згідно з даними 4872 із 5026 пацієнтів щодо впливу лікування меропенемом, найчастішими небажаними реакціями, пов’язаними із застосуванням меропенему, були діарея (2,3 %), висип (1,4 %), нудота/блювання (1,4 %) та запалення у місці введення ін’єкції (1,1 %). Найчастішими небажаними пов’язаними із застосуванням меропенему змінами лабораторних показників, про які повідомлялося, були тромбоцитоз (1,6 %) та підвищення рівнів печінкових ферментів (1,5–4,3 %).

Нижче наведені всі побічні реакції за системами органів і частотою: дуже часто (≥ 1/10); часто (від ≥ 1/100 до < 1/10); нечасто (від ≥ 1/1000 до < 1/100); рідко (від ≥ 1/10000 до < 1/1000); дуже рідко (< 1/10000); частота невідома (не можна оцінити на основі наявних даних). У межах кожної групи за частотою побічні реакції зазначені у порядку зменшення проявів.

Інфекції та інвазії — нечасто: оральний та вагінальний кандидоз.

З боку шлунково-кишкового тракту — часто: діарея, біль у животі, блювання, нудота; нечасто: коліт, асоційований із застосуванням антибіотиків (див. розділ «Особливості застосування»).

З боку печінки і жовчовивідних шляхів — часто: підвищення рівнів трансаміназ, підвищення рівня лужної фосфатази у крові, підвищення рівня лактатдегідрогенази у крові; нечасто: підвищення рівня білірубіну в крові.

З боку нирок та сечовидільної системи — нечасто: підвищення рівня креатиніну в крові, підвищення рівня сечовини в крові.

З боку нервової системи — часто: головний біль; нечасто: парестезія; рідко: судоми (див. розділ «Особливості застосування»).

З боку психіки: — рідко: делірій.

З боку крові та лімфатичної системи — часто: тромбоцитемія; нечасто: агранулоцитоз, гемолітична анемія, тромбоцитопенія, нейтропенія, лейкопенія, еозинофілія.

З боку імунної системи — нечасто: анафілактична реакція (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»), ангіоневротичний набряк.

З боку шкіри та підшкірної клітковини — часто: висип, свербіж; нечасто: токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса — Джонсона, мультиформна еритема, кропив’янка; частота невідома: медикаментозна реакція з еозинофілією і системними симптомами, гострий генералізований екзантематозний пустульоз (див. розділ «Особливості застосування»).

Загальні розлади та реакції у місці введення: — часто: запалення, біль; нечасто: тромбофлебіт, біль у місці ін’єкції.

Немає даних, що свідчать про збільшення ризику побічних явищ у дітей. Згідно з деякими доступними даними, побічні реакції у дітей відповідали побічним реакціям, спостережуваним у дорослих пацієнтів.

–

Повідомлення про підозрювані побічні реакції.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу мають велике значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їхнім законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та/або відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: https://aisf.dec.gov.ua/.

Термін придатності. 4 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °C. Не заморожувати.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Несумісність.

Меропенем-Дарниця не слід змішувати або додавати до інших лікарських засобів.

Якщо розчин буде використовуватися для болюсних внутрішньовенних ін’єкцій, його слід готувати у стерильній воді для ін’єкцій.

Меропенем у флаконах для внутрішньовенних інфузій можна безпосередньо розчиняти у 0,9 % розчині натрію хлориду або 5 % розчині глюкози для проведення інфузій.

Упаковка.

По 1000 мг у флаконі; по 1 флакону в пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Анфарм Геллас С.А./

Anfarm Hellas S.A

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

61 Км Нешнл Роад Афіни Ламія, Схіматари, Віотіас, 320 09, Греція/

61st Km National Road Athens Lamia, Schimatari, Viotias, 320 09, Greece

Заявник.

ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця».

Місцезнаходження заявника та адреса місця провадження його діяльності.

Україна, 02093, м. Київ, вул. Бориспільська, 13.