

## ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

**МЕПЕНАМ**

**(MERENAM)**

### **Склад:**

*діюча речовина:* меропенем;

1 флакон містить меропенему тригідрату у перерахуванні на меропенем – 0,5 г або 1,0 г;

*допоміжна речовина:* натрію карбонат безводний.

**Лікарська форма.** Порошок для розчину для ін'єкцій.

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

**Фармакотерапевтична група.** Протимікробні засоби для системного застосування. Карбапенеми. Код АТХ J01D H02.

### **Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

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

Як і для інших бета-лактамних антибактеріальних засобів, показники часу, при яких концентрації меропенему перевищували мінімальні інгібуючі концентрації (MIC) ( $T > MIC$ ), вказували на високий ступінь кореляції з ефективністю. Є дані, що на доклінічному етапі меропенем продемонстрував активність при концентраціях у плазмі крові, що перевищували MIC для інфікуючих мікроорганізмів приблизно на 40 % від інтервалу дозування. Це цільове значення не було встановлено клінічно.

Бактеріальна резистентність до меропенему може виникнути у результаті: зниження проникності зовнішньої мембрани грамнегативних бактерій (у зв'язку зі зниженням продукування поринів), зниження спорідненості з цільовими РВР, підвищення експресії компонентів ефлюксного насоса та продукування бета-лактамаз, які можуть гідролізувати карбапенеми.

Були зареєстровані випадки інфекційних захворювань, спричинених 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 разі, коли залучений до дії механізм включає непроникність мембрани клітин або присутність ефлюксного (-их) насоса (-ів).

Граничні значення MIC, що були визначені у ході клінічних досліджень Європейським комітетом з визначення чутливості до протимікробних препаратів (EUCAST), наведені нижче.

Таблиця 1

| Мікроорганізм                                                              | Чутливий (S), (мг/л) | Резистентний (R), (мг/л) |
|----------------------------------------------------------------------------|----------------------|--------------------------|
| <i>Enterobacteriaceae</i>                                                  | ≤ 2                  | > 8                      |
| <i>Pseudomonas</i>                                                         | ≤ 2                  | > 8                      |
| <i>Acinetobacter</i>                                                       | ≤ 2                  | > 8                      |
| <i>Streptococcus</i> , групи A, B, C, G                                    | ≤ 2                  | > 2                      |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> <sup>1</sup>                               | ≤ 2                  | > 2                      |
| Інші стрептококи                                                           | 2                    | 2                        |
| <i>Enterococcus</i>                                                        | –                    | –                        |
| <i>Staphylococcus</i> <sup>2</sup>                                         | примітка 3           | примітка 3               |
| <i>Haemophilus influenzae</i> <sup>1</sup> та <i>Moraxella catarrhalis</i> | ≤ 2                  | > 2                      |
| <i>Neisseria meningitidis</i> <sup>2,4</sup>                               | ≤ 0,25               | > 0,25                   |
| Грамположитивні анаероби                                                   | ≤ 2                  | > 8                      |
| Грамнегативні анаероби                                                     | ≤ 2                  | > 8                      |
| Граничні значення, не пов'язані з видами мікроорганізмів <sup>5</sup>      | ≤ 2                  | > 8                      |

<sup>1</sup> Граничні значення меропенему для *Streptococcus pneumoniae* та *Haemophilus influenzae* при менінгіті становлять 0,25/л мг/л.

<sup>2</sup> Штами мікроорганізмів зі значеннями MIC, вищими за граничні значення S/I, є дуже рідкісними або про них на даний час не повідомляли. Аналізи щодо ідентифікації та протимікробної чутливості відносно будь-якого такого ізоляту необхідно повторити, і, якщо результат підтверджується, ізолят направляється до референсної лабораторії. До того часу, поки є дані про клінічну відповідь для верифікованих ізолятів з MIC, вищими за поточні граничні значення резистентності, ізоляти мають реєструватися як стійкі.

<sup>3</sup> Чутливість стафілококів до меропенему прогнозується, виходячи із даних чутливості до метициліну.

<sup>4</sup> Граничні значення меропенему для *Neisseria meningitidis* стосуються тільки менінгіту.

<sup>5</sup> Граничні значення, не пов'язані з видами мікроорганізмів, були визначені в основному виходячи з даних ФК/ФД і не залежать від розподілу MIC окремих видів. Вони призначені для використання відносно видів, не зазначених у таблиці та виносках.

«–» Проведення аналізу щодо визначення чутливості не рекомендується, оскільки вид є поганою мішенню для проведення лікування лікарським засобом.

Поширеність набутої резистентності може змінюватися географічно та у часі для окремих

видів, 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 відносно деяких видів інфекцій, викликає сумніви, слід звернутися за консультацією до експерта.

Нижче перераховуються патогенні мікроорганізми з огляду на клінічний досвід і терапевтичні протоколи лікування захворювань.

#### Зазвичай чутливі види

Грамположитивні аероби: *Enterococcus faecalis*<sup>6</sup>; *Staphylococcus aureus* (метицилінчутливий)<sup>7</sup>; *Staphylococcus species* (метицилінчутливий), у тому числі *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus agalactiae* (група В); група *Streptococcus milleri* (*S. anginosus*, *S. constellatus* та *S. intermedius*), *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* (група А).

Грамнегативні 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*.

Грамположитивні анаероби: *Clostridium perfringens*, *Peptoniphilus asaccharolyticus*, *Peptostreptococcus species* (у тому числі *P. micros*, *P. anaerobius*, *P. magnus*).

Грамнегативні анаероби: *Bacteroides caccae*; група *Bacteroides fragilis*, *Prevotella bivia*, *Prevotella disiens*.

#### Види, для яких набута резистентність може бути проблемою

Грамположитивні аероби: *Enterococcus faecium*<sup>6,8</sup>

Грамнегативні аероби: *Acinetobacter species*, *Burkholderia cepacia*, *Pseudomonas aeruginosa*.

#### За своєю природою резистентні мікроорганізми

Грамнегативні аероби: *Stenotrophomonas maltophilia*, *Legionella species*.

Інші мікроорганізми: *Chlamydophila pneumoniae*, *Chlamydophila psittaci*, *Coxiella burnetii*, *Mycoplasma pneumoniae*.

<sup>6</sup>Види, які виявили природну проміжну чутливість.

<sup>7</sup>Усі метицилінрезистентні стафілококи є резистентними до меропенему.

<sup>8</sup>Показник резистентності >50 % в одній або кількох країнах ЄС.

#### Фармакокінетика.

У здорових добровольців 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 у вигляді інфузії протягом 30 хвилин середні значення  $C_{\max}$  відповідно становлять

приблизно 23, 49 і 115 мкг/мл; відповідні значення AUC становлять 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 спостерігається.

Є дані, що при введенні меропенему у дозі 1000 мг кожні 8 годин пацієнтам після проведення хірургічної операції з приводу інтраабдомінальних інфекцій були виявлені значення показників  $C_{\max}$  і періоду напіввиведення, які відповідають показникам здорових людей, але більший об'єм розподілу (27 л).

Розподіл. Середнє значення зв'язування меропенему з білками плазми крові становить приблизно 2 % і не залежить від концентрації препарату. Після швидкого введення препарату (5 хвилин або менше) фармакокінетика є біекспоненціальною, але це є набагато менш очевидним після 30-хвилинної інфузії. 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 іміпеномом, і потреби в одночасному застосуванні інгібітора ДГП-I немає.

Виведення. Меропенем у першу чергу виводиться у незмінену вигляді нирками; близько 70 % (50–75 %) дози препарату виводиться у незмінену вигляді протягом 12 годин. Ще 28 % виділяється у вигляді мікробіологічно неактивного метаболіту. Виведення з калом являє собою лише близько 2 % дози. Вимірний 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 для меропенему. Характерне 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 добровольцями (КК >80 мл/хв). Показники AUC мікробіологічно неактивного метаболіту з відкритим кільцем також значно вищі у пацієнтів з порушенням функції нирок. Корекція дози препарату рекомендується пацієнтам з помірним та тяжким порушенням функції нирок.

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

Печінкова недостатність. Є дані про відсутність впливу захворювання печінки на фармакокінетику меропенему після застосування повторних доз препарату.

Діти. Є дані щодо фармакокінетики у дітей (у т.ч. немовлят) з інфекцією: при застосуванні препарату у дозах 10, 20 і 40 мг/кг значення  $C_{\max}$  наближаються до значень  $C_{\max}$  у дорослих після застосування препарату у дозах 500, 1000 і 2000 мг відповідно. Середні значення кліренсу меропенему становлять 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 % одночасно виявлених рівнів препарату у плазмі крові, хоча існує значна міжіндивідуальна 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 Монте Карло з урахуванням популяційної ФК-моделі показало, що при режимі дозування 20 мг/кг кожні 8 годин було досягнуто T>MIC 60 % по відношенню до *P.aeruginosa* у 95 % новонароджених, які народилися передчасно, і у 91 % доношених новонароджених.

Пацієнти літнього віку. Дані фармакокінетики у здорових добровольців літнього віку (65-80 років) свідчать про зниження кліренсу плазми крові, що корелює зі зниженням кліренсу креатиніну, пов'язаним з віком, а також про незначне зниження ниркового кліренсу. Корекція дози препарату не потрібна пацієнтам літнього віку, за винятком випадків помірного і тяжкого порушення функції нирок.

## **Клінічні характеристики.**

### ***Показання.***

Мепенам показаний для лікування таких інфекцій у дорослих і дітей віком від 3 місяців:

- пневмонії, у тому числі негоспітальної та госпітальної пневмонії;
- бронхолегеневих інфекцій при муковісцидозі;
- ускладнених інфекцій сечовивідних шляхів;
- ускладнених інтраабдомінальних інфекцій;
- інфекцій під час пологів і післяпологових інфекцій;
- ускладнених інфекцій шкіри і м'яких тканин;
- гострого бактеріального менінгіту.

Мепенам можна застосовувати для лікування пацієнтів з нейтропенією і лихоманкою при підозрі на те, що вона спричинена бактеріальною інфекцією.

Лікування пацієнтів з бактеріємією, яка пов'язана або може бути пов'язана з будь-якою з зазначених вище інфекцій.

Слід враховувати офіційні рекомендації щодо відповідного застосування антибактеріальних препаратів.

### ***Протипоказання.***

Підвищена чутливість до діючої речовини та/або до будь-якої з допоміжних речовин препарату, та/або 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 препарату з іншими лікарськими засобами, крім пробенециду, не проводили.

Пробенецид конкурує з меропенемом щодо активного канальцевого виведення і, таким чином, пригнічує ниркову секрецію меропенему, що призводить до збільшення періоду напіввиведення та підвищення концентрації меропенему у плазмі крові. Слід проявляти обережність у разі одночасного застосування пробенециду з меропенемом.

Потенційний вплив меропенему на зв'язування з білками інших препаратів або метаболізм не вивчали. 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 два дні становило 60–100 %. Через швидкий початок дії та ступінь зниження одночасне застосування вальпроєвої кислоти і карбапенемів вважається таким, що не піддається коригуванню, тому слід уникати такої взаємодії.

Одночасне застосування антибіотиків з варфарином може збільшити його антикоагулянтний ефект. Було зареєстровано багато повідомлень про збільшення антикоагулянтного ефекту перорально застосовуваних антикоагулянтних препаратів, у тому числі варфарину, пацієнтам, які одночасно отримують антибактеріальні препарати. Ризик може змінюватися залежно від основних інфекцій, віку і загального стану пацієнта. Таким чином, внесок антибактеріальних препаратів у підвищення рівнів МНВ (міжнародного нормалізованого відношення) оцінити важко. Рекомендується проводити частий контроль рівнів МНВ під час і незабаром 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 *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.

Були зареєстровані, як і при застосуванні інших бета-лактамних антибіотиків, серйозні, а іноді летальні реакції підвищеної чутливості.

Пацієнти, у яких в анамнезі зареєстровано 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 алергія 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.

При застосуванні практично всіх антибактеріальних препаратів, у тому числі 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 взяти до уваги можливість такого діагнозу у пацієнтів, у яких під час або після застосування меропенему виникла діарея. Слід розглянути питання про припинення лікування меропенемом та застосування специфічного лікування, спрямованого проти *Clostridium difficile*. Не слід призначати лікарські засоби, які пригнічують перистальтику кишечника.

Під час лікування карбапенемами, у тому числі меропенемом, рідко повідомляли про напади.

У зв'язку з ризиком розвитку печінкової токсичності (порушення функції печінки з холестазом і цитолізом) під час лікування меропенемом слід ретельно контролювати печінкові функції.

Застосування препарату пацієнтам із захворюваннями печінки: під час лікування меропенемом у пацієнтів з уже існуючими захворюванням печінки слід ретельно контролювати печінкові функції. Коригування дози препарату не потрібне.

Лікування меропенемом може спричинити розвиток позитивного прямого або непрямого тесту Кумбса.

Одночасне застосування меропенему і вальпроєвої кислоти/вальпроату натрію не рекомендується.

Мепенам містить близько 2,0 мЕкв або 4,0 мЕкв натрію на 500 мг або 1 г дози препарату, що необхідно враховувати при призначенні препарату пацієнтам, які перебувають на дієті з контрольованим вмістом натрію.

*Застосування у період вагітності або годування груддю.*

Кількість даних щодо застосування меропенему вагітним жінкам обмежена.

Наявні доклінічні дані свідчать про відсутність прямих або опосередкованих ефектів

репродуктивної токсичності. Як запобіжний захід бажано уникати застосування меропенему в період вагітності.

Повідомлялося, що невелика кількість меропенему проникає у грудне молоко людини. Меропенем можна застосовувати під час лактації лише у випадках, якщо очікувана користь для матері перевищує потенційний ризик для дитини.

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

Наведені нижче таблиці містять загальні рекомендації щодо дозування лікарського засобу.

Доза меропенему і тривалість лікування залежать від виду збудника хвороби, тяжкості захворювання та індивідуальної чутливості пацієнта.

Меропенем при застосуванні у дозі до 2 г тричі на добу дорослим та дітям з масою тіла більше 50 кг та у дозі до 40 мг/кг тричі на добу дітям може особливо підходити для лікування деяких видів інфекцій, таких як госпітальні інфекції, спричинені *Pseudomonas aeruginosa* або *Acinetobacter spp.*

Таблиця 2

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

| Інфекція                                                       | Одноразова доза для введення кожні 8 годин |
|----------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|
| Пневмонія, у тому числі 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                                        |

Мепенам зазвичай слід застосовувати у вигляді внутрішньовенної інфузії тривалістю від 15 до 30 хвилин.

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

*Порушення функції нирок.*

Таблиця 3

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

| Кліренс креатиніну (мл/хв) | Одноразова доза (див. таблицю 2) | 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 3 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 знаходяться на перитонеальному діалізі, немає.

*Порушення функції печінки.* Для пацієнтів із порушенням функції печінки коригування дози препарату не потрібне.

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

Таблиця 4

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

| Інфекція                                             | Одноразова доза для введення кожні 8 годин |
|------------------------------------------------------|--------------------------------------------|
| Пневмонія, у тому числі негоспітальна та госпітальна | 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                         |

Досвіду застосування препарату дітям з порушенням функції нирок немає.

Мепенам 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.

*Діти з масою тіла більше 50 кг.* Слід застосовувати дозу як для дорослих пацієнтів.

Проведення внутрішньовенної болюсної ін'єкції. Розчин для болюсної ін'єкції слід готувати шляхом розчинення лікарського засобу Мепенам у воді для ін'єкцій до отримання концентрації

50 мг/мл (20 мл на 1 г меропенему).

Хімічна і фізична стабільність приготованого розчину для болюсної ін'єкції зберігалася протягом 3 годин при кімнатній температурі (15–25 °C). Однак з мікробіологічної точки зору лікарський засіб необхідно використати негайно.

Якщо лікарський засіб одразу ж не використали, за термін та умови його зберігання після приготування відповідає лікар.

Проведення внутрішньовенної інфузії. Розчин для інфузії слід готувати шляхом розчинення лікарського засобу Мепенам 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 зберігається протягом 6 годин при кімнатній температурі (15–25 °C) або впродовж 24 годин при температурі 2–8 °C. Приготований розчин, якщо він був охолоджений, слід використати протягом 2 годин після зберігання у холодильнику. З мікробіологічної точки зору лікарський засіб необхідно використати негайно. Якщо лікарський засіб одразу ж не використали, за термін та умови його зберігання після приготування відповідає лікар.

Приготований з 5 % розчином глюкози (декстрози) розчин Мепенаму слід використати негайно, тобто протягом 1 години після приготування.

Кожен флакон призначений тільки для одноразового використання.

При приготуванні розчину і під час його застосування слід використовувати стандартні асептичні методи роботи.

Розчин слід струсити перед використанням.

Рекомендується застосовувати свіжоприготовлені розчини.

*Діти.* Препарат застосовувати дітям віком від 3 місяців.

### ***Передозування.***

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

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

Гемодіаліз виводить меропенем і його метаболіти з організму.

## **Побічні реакції.**

У ході огляду даних 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 явищами з боку лабораторних показників, про які повідомлялося, були тромбоцитоз (1,6 %) та підвищення рівнів печінкових ферментів (1,5–4,3 %).

У наведеній нижче таблиці всі побічні реакції зазначені за класом системи органів і частотою: дуже часто ( $\geq 1/10$ ); часто (від  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); нечасто (від  $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ); рідко (від  $\geq 1/10000$  до  $< 1/1000$ ); дуже рідко ( $< 1/10000$ ); частота невідома (не можна оцінити на основі наявних даних). У межах кожної групи частот побічні реакції зазначені у порядку зменшення проявів.

| <b>Клас системи органів</b>                          | <b>Частота</b>   | <b>Побічна реакція</b>                                                                                                            |
|------------------------------------------------------|------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Інфекції та інвазії                                  | Нечасто          | Оральний та вагінальний кандидоз.                                                                                                 |
| З боку крові та лімфатичної системи                  | Часто            | Тромбоцитемія.                                                                                                                    |
|                                                      | Нечасто          | Еозинофілія, тромбоцитопенія, лейкопенія, нейтропенія, агранулоцитоз, гемолітична анемія.                                         |
| З боку імунної системи                               | Нечасто          | Ангіоневротичний набряк, анафілактична реакція.                                                                                   |
| З боку нервової системи                              | Часто            | Головний біль.                                                                                                                    |
|                                                      | Нечасто          | Парестезії.                                                                                                                       |
|                                                      | Рідко            | Судоми.                                                                                                                           |
| З боку шлунково-кишкового тракту                     | Часто            | Діарея, блювання, нудота, біль у животі.                                                                                          |
|                                                      | Нечасто          | Коліт, асоційований із застосуванням антибіотиків.                                                                                |
| З боку печінки та жовчовивідних шляхів               | Часто            | Підвищення рівнів трансаміназ, підвищення рівнів лужної фосфатази у крові, підвищення рівнів лактатдегідрогенази у крові.         |
|                                                      | Нечасто          | Підвищення рівнів білірубину в крові.                                                                                             |
| З боку шкіри та підшкірної тканини                   | Часто            | Висипання, свербіж.                                                                                                               |
|                                                      | Нечасто          | Кропив'янка, токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса-Джонсона, мультиформна еритема.                                   |
|                                                      | Частота невідома | Медикаментозна алергія з еозинофілією і системними симптомами (DRESS-синдром), гострий генералізований екзантематозний пустульоз. |
| З боку нирок і сечовивідних шляхів                   | Нечасто          | Підвищення рівнів креатиніну в крові, підвищення рівнів сечовини в крові.                                                         |
| Загальні розлади та стани у місці введення препарату | Часто            | Запалення, біль.                                                                                                                  |
|                                                      | Нечасто          | Тромбофлебіт, біль у місці ін'єкції.                                                                                              |

Немає ніяких даних, що свідчать про збільшення ризику побічних явищ у дітей на підставі обмеженої кількості доступних даних. Усі отримані повідомлення відповідали побічним реакціям, спостережуваним у дорослих пацієнтів.

### Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це забезпечує постійний моніторинг співвідношення користь/ризик лікарського засобу. Медичним працівникам слід звітувати про будь-які підозрювані побічні реакції згідно законодавства.

**Термін придатності.** 3 роки.

### **Умови зберігання.**

В оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. Не заморожувати.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

### **Несумісність.**

Мепенам не слід додавати до інших лікарських засобів або змішувати з іншими лікарськими засобами, крім тих, що зазначені у розділі «Спосіб застосування та дози».

Мепенам, який будуть використовувати для болюсних внутрішньовенних ін'єкцій, слід відновлювати у стерильній воді для ін'єкцій.

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

**Упаковка.** По 0,5 г або 1,0 г меропенему у скляному флаконі, який герметично закупорений пробкою гумовою і обтиснутий ковпачком алюмінієвим з пластиковою накладкою або без пластикової накладки. На флакон наклеєна етикетка-самоклейка.

По 1 флакону в пачці;

По 10 флаконів в пачці;

У флаконах.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник/заявник.** ПАТ «Київмедпрепарат».

**Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності / місцезнаходження заявника та/або представника заявника.** Україна, 01032, м. Київ, вул.

Саксаганського, 139.