**ІНСТРУКЦІЯ**

**для медичного застосування лікарського засобу**

**МАКПЕНЕМ**

**(MACPENEM)**

–

***Склад:***

*діюча речовина:* meropenem;

1 флакон містить меропенему тригідрату еквівалентно меропенему безводному 1000 мг;

*допоміжна речовина:* натрію карбонат безводний.

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

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

**Фармакотерапевтична група.** Антимікробні засоби для системного застосування. Бета-лактамні антибіотики. Карбапенеми.

Код АТХ J01D H02.

***Фармакологічні властивості.***

*Фармакодинаміка.*

Меропенем є карбапенемовим антибіотиком для парентерального застосування, відносно стабільним до впливу людської дигідропептидази-1 (DHP-1), тому не потребує додавання інгібітору DHP-1.

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 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. На доклінічних моделях 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: (1) зниження проникності зовнішньої мембрани грамнегативних бактерій (у зв'язку зі зниженням продукції поринів), (2) зниження спорідненості з цільовими PBP, (3) підвищення експресії компонентів ефлюксного насоса та (4) продукції бета-лактамаз, які можуть гідролізувати карбапенеми.

У Європейському Союзі 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. Тим не менш 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(-их) насоса (насосів).

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

| Мікроорганізм | Чутливий (S), (мг/л) | Резистентний (R), (мг/л) |
|---|---|---|
| *Enterobacteriaceae* | ≤ 2 | > 8 |
| *Pseudomonas* | ≤ 2 | > 8 |
| *Acinetobacter* | ≤ 2 | > 8 |
| *Streptococcus, групи* A, B, C, G | ≤ 2 | > 2 |
| *Streptococcus pneumoniae*[1] | ≤ 2 | > 2 |
| Інші стрептококи | 2 | 2 |
| *Enterococcus* | – | – |
| *Staphylococcus*[2] | примітка 3 | примітка 3 |
| *Haemophilus influenzae*[1] *та Moraxella catarrhalis* | ≤ 2 | > 2 |
| *Neisseria meningitidis*[2,4] | ≤ 0,25 | > 0,25 |
| Грампозитивні анаероби | ≤ 2 | > 8 |
| Грамнегативні анаероби | ≤ 2 | > 8 |
| 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.

[2]Штами мікроорганізмів зі значеннями MIC, вищими за граничні значення S/I, є дуже рідкісними або про них на даний час не повідомлялося. Аналізи щодо ідентифікації та протимікробної чутливості по відношенню до 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 (позначено курсивом), ізоляти мають реєструватися як стійкі.

[3]Чутливість стафілококів до меропенему прогнозується, виходячи із даних чутливості до метициліну.

[4]Граничні значення меропенему для *Neisseria meningitidis* відносяться тільки до менінгіту.

[5]Граничні значення, не пов’язані з видами мікроорганізмів, були визначені в основному, виходячи з даних ФК/ФД, і не залежать від розподілу МІС окремих видів. Вони призначені для використання по відношенню до 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 по відношенню до деяких видів інфекцій, викликає сумніви, слід звернутися за консультацією до експерта.

У наступній таблиці перераховуються патогенні мікроорганізми, виходячи з клінічного досвіду і терапевтичних протоколів лікування захворювань.

Зазвичай чутливі види

Грампозитивні аероби

*Enterococcus faecalis*[6]

*Staphylococcus aureus* (метицилін чутливий)[7]

*Staphylococcus* species (метицилін чутливий), у тому числі *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 freudii*

*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*

*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

Грампозитивні аероби

*Enterococcus faecium*[6,8]

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*

[6]Види, які виявили природну проміжну чутливість.

[7]Усі метицилін-резистентні стафілококи є резистентними до меропенему.

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

*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 вводилися у вигляді інфузії протягом 30 хвилин, середні значення Cmax відповідно становлять 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 Cmax становлять 52 і 112 мкг/мл при введенні препарату у дозах 500 і 1000 мг відповідно. При введені 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, були виявлені значення показників Cmax 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 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-I 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 для 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.

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 Cmax, що наближаються до значень, виявлених у дорослих після застосування препарату у дозах 500, 1000 і 2000 мг відповідно. У ході проведення порівняння були виявлені фармакокінетичні характеристики між дозами препарату і періодами напіввиведення, подібні до таких, що спостерігалися у всіх дорослих, крім наймолодших пацієнтів (< 6 місяців t1/2 1,6 годин). 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 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

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 ненаркового кліренсу. Корекція дози препарату не потрібна пацієнтам літнього віку, за винятком випадків помірного і тяжкого порушення функції нирок.

**Клінічні характеристики.**

***Показання.***

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

- пневмонії, у тому числі негоспітальної та госпітальної;
- 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.

Макпенем можна застосовувати для лікування пацієнтів з нейтропенією і пропасницею при підозрі на бактеріальну інфекцію.

Для лікування пацієнтів з бактеріємією, яка пов’язана або може бути пов’язана 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 препарату.

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.***

Досліджень щодо взаємодії препарату з іншими лікарськими засобами, крім пробенециду, не проводили.

Пробенецид конкурує з меропенемом щодо активного канальцієвого 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 випадку 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 (див. розділ «Особливості застосування»).

Пероральні антикоагулянти

Одночасне застосування антибіотиків з варфарином може посилювати його антикоагулянтний ефект. Було зареєстровано багато повідомлень про підвищення антикоагулянтного ефекту пероральних антикоагулянтних препаратів, у тому числі 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 рівнів МНВ (міжнародного нормалізованого відношення) 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 до *Enterobacteriaceae, Pseudomonas aeruginosa* та *Acinetobacter*

У Європейському Союзі резистентність до пенемів *Enterobacteriaceae, Pseudomonas*

*aeruginosa* і *Acinetobacter* варіюється. Призначаючи лікарський засіб, рекомендується враховувати місцеву резистентність цих бактерій до пенемів.

Реакції гіперчутливості

При застосуванні 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 виникнення тяжких шкірних реакцій у пацієнтів, які отримували меропенем, таких як синдром Стівенса — Джонсона , токсичний епідермальний некроліз, лікарська реакція з еозинофілією та системними симптомами (DRESS-синдром), мультиформна еритема та гострий генералізований екзантематозний пустульоз. Якщо з’являються ознаки та симптоми, що свідчать про ці реакції, слід негайно відмінити меропенем і розглянути альтернативне лікування.

Коліт, пов’язаний із застосуванням антибіотиків

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 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 про припинення лікування меропенемом та застосування специфічного лікування, спрямованого проти *Clostridium difficile*. Не слід призначати лікарські засоби, які пригнічують перистальтику кишечнику.

Судоми

Під час лікування карбапенемами, у тому числі 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 препарату пацієнтам із захворюваннями печінки: під час лікування меропенемом у пацієнтів із захворюваннями печінки 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 спричинити позитивну пряму/непряму реакцію Кумбса.

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

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

***Застосування у період вагітності або годування груддю.***

Дані щодо застосування меропенему вагітним жінкам відсутні або їх кількість обмежена. Дослідження на тваринах не виявили прямих або опосередкованих ефектів репродуктивної токсичності. У якості запобіжного заходу бажано уникати застосування меропенему у період вагітності. Макпенем не слід застосовувати у період вагітності або годування груддю, крім випадків, коли очікувана користь для матері перевищує потенційний ризик для плода або дитини. У кожному випадку препарат слід застосовувати під безпосереднім наглядом лікаря.

Невідомо, чи проникає меропенем у грудне молоко людини. Меропенем виявляється у дуже низьких концентраціях у грудному молоці тварин. Враховуючи користь терапії для жінок, необхідно прийняти рішення стосовно того, чи припинити грудне вигодовування або припинити лікування меропенемом.

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

Дослідження впливу лікарського засобу 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 залежить від виду збудника хвороби, тяжкості захворювання та індивідуальної чутливості пацієнта.

Макпенем при застосуванні у дозі до 2 г тричі на добу у дорослих та дітей з масою тіла більше

50 кг та у дозі до 40 мг/кг тричі на добу у дітей може особливо підходити для лікування деяких видів інфекцій, таких як госпітальні інфекції, викликані *Pseudomonas aeruginosa* або *Acinetobacter* spp.

Таблиця 1

*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 фібрильною нейтропенією | 1 г |

Макпенем 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 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 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 з порушенням функції печінки коригування дози препарату не потрібне.

*Дозування у 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 3

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

*50 кг*

| Інфекція | Одноразова доза<br>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 фібрильною нейтропенією | 20 мг/кг маси тіла |

Досвіду застосування препарату дітям з порушенням функції нирок немає.

Макпенем зазвичай слід застосовувати у вигляді внутрішньовенної інфузії тривалістю від 15 до

30 хвилин. Крім того, дози меропенему до 20 мг/кг можна вводити 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 Макпенем 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 кімнатній температурі (15-25 °С).

З мікробіологічної точки зору лікарський засіб необхідно використати негайно.

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

Проведення внутрішньовенної інфузії

Розчин для інфузії слід готувати шляхом розчинення лікарського засобу Макпенем 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 6 годин при кімнатній температурі (15-25 °С) або впродовж 24 годин при температурі 2-8 °С. 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 використати, за термін та умови його зберігання після приготування відповідає лікар.

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

Рекомендується застосовувати свіжоприготовлені розчини Макпенему для в/в ін’єкцій та інфузій.

| Розчинник | Тривалість (годин) стабільності при температурі до | |
|---|---|---|
| | 25 °С | 4 °С |
| Розчини (1-20 мг/мл) приготовлені з: | | |
| 0,9 % натрію хлоридом | 8 | 48 |
| 5 % глюкозою | 3 | 14 |
| 5 % глюкозою та 0,225 % натрію хлоридом | 3 | 14 |
| 5 % глюкозою та 0,9 % натрію хлоридом | 3 | 14 |
| 5 % глюкозою та 0,15 % калію хлоридом | 3 | 14 |
| 2,5 % або 10 % розчином манітолу для внутрішньовенної інфузії | 3 | 14 |
| 10 % глюкозою | 2 | 8 |
| 5 % глюкозою та 0,02 % натрію бікарбонатом для внутрішньовенних інфузій | 2 | 8 |

Під час приготування розчину слід застосовувати стандартні асептичні методики.

Перед застосуванням приготовлений  розчин струснути.

Усі флакони призначені лише для одноразового застосування.

## *Діти.*

Препарат не застосовувати  дітям віком до 3 місяців та дітям з порушеннями функції печінки і нирок.

Досвід застосування дітям з нейтропенією або первинним чи вторинним імунодефіцитом відсутній.

### *Передозування.*

Відносне передозування можливе у пацієнтів з порушенням функції нирок у випадку, якщо доза препарату не коригується. 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, легкі за тяжкістю проявів і 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.*

За результатами досліджень, найчастішими побічними реакціями, пов’язаними із застосуванням меропенему, у 4872 пацієнтів були діарея (2,3 %), висип (1,4 %), нудота/блювання (1,4 %), запалення у місці введення ін’єкції (1,1 %), тромбоцитоз (1,6 %) та підвищення рівнів печінкових ферментів (1,5–4,3 %).

Нижче наведено 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 крові та лімфатичної системи* — часто: тромбоцитемія; нечасто: еозинофілія, тромбоцитопенія, лейкопенія, нейтропенія, агранулоцитоз, гемолітична анемія.

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

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

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

застосування»).

*З боку печінки та 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 шкіри та підшкірної тканини* — часто: висип, 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 рівня креатиніну в крові, підвищення рівня сечовини в крові.

*Загальні розлади та стан місця введення препарату* — часто: запалення, біль; нечасто: тромбофлебіт, біль у місці ін'єкції.

Немає жодних даних, що свідчать про збільшення ризику побічних явищ у дітей. 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 велике значення. Це забезпечує постійний моніторинг співвідношення користі/ризику при застосуванні лікарського засобу. Медичним працівникам слід звітувати про будь-які підозрювані побічні реакції згідно із законодавством.

***Несумісність.*** Макпенем не слід змішувати або додавати до інших лікарських засобів.

Макпенем, який буде використовуватися для болюсних внутрішньовенних ін'єкцій, слід відновлювати у стерильній воді для ін'єкцій.

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

***Термін придатності.***

3 роки.

**Умови зберігання.**

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

Зберігати в недоступному для дітей місці.

**Упаковка.**

По 1 або 10 флаконів  з порошком  у картонній упаковці.

**Категорія відпуску.**

За рецептом.

**Виробник.**

*Виробник, відповідальний за випуск серії:*

ЕйСіЕс Добфар С.П.А., Італія/ ACS Dobfar S.P.A., Italy.

**Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.**

Нуклео Індастріел С.Атто (лок. С.Ніколо'А Тордіно), 64100 Терамо (TE) Італія/Nucleo Industriale S. Atto (loc. S. Nicolo' A Tordino), 64100 Teramo (TE) Italy.