ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

МЕРОПЕНЕМ-МБ

(MEROPENEM-MB)

Склад:

діюча речовина: meropenem;

1 флакон містить меропенему 1000 мг у вигляді меропенему тригідрату 1140 мг;

допоміжна речовина: натрію карбонат безводний.

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. Карбапенеми. Код АТХ J01D H02.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Меропенем чинить бактерицидну дію внаслідок 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 концентрація меропенему перевищувала мінімальну інгібуючу концентрацію (MIC) (T>MIC), вказували на високий ступінь кореляції з ефективністю. На доклінічних моделях меропенем продемонстрував активність при концентрації у плазмі крові, що перевищувала 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 продукції поринів);

- зниження спорідненості з цільовими PBP;

- підвищення експресії компонентів ефлюксного насоса;

- продукції 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 наявність ефлюксного (-их) насоса (-ів).

Граничні значення MIC, визначені у процесі клінічних досліджень Європейським комітетом з визначення чутливості до протимікробних препаратів (EUCAST), наведені нижче у таблиці 1.

Таблиця 1

Граничні значення MIC, визначені у процесі 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 мг/л (чутливі) та 1 мг/л (резистентні).

[2]Штами мікроорганізмів зі значеннями MIC, вищими за граничні значення S/R, є дуже рідкісними або про них дотепер не повідомляли. Аналізи щодо ідентифікації та протимікробної чутливості щодо будь-якого такого ізоляту необхідно повторити, і, якщо результат підтверджується, ізолят направляють до контрольної лабораторії. До того часу, поки є дані про клінічну відповідь для верифікованих ізолятів з MIC, вищими за поточні граничні значення резистентності (позначено курсивом), ізоляти слід реєструвати як стійкі.

[3]Чутливість стафілококів до карбапенемів прогнозується за даними чутливості до цефокситину.

[4]Граничні значення стосуються тільки менінгіту.

[5]Граничні значення, не пов'язані з видами мікроорганізмів, були визначені в основному за даними фармакокінетики/фармакодинаміки і не залежать від розподілу MIC окремих видів. Вони призначені для використання щодо видів, не зазначених у таблиці 1 та виносках. Граничні значення, не пов'язані з видами, базуються на таких дозах: граничні значення EUCAST застосовують до меропенему по 1000 мг 3 рази на добу внутрішньовенно протягом 30 хвилин як найнижчу дозу. Розглядалися дози по 2 г 3 рази на добу при тяжких 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 застосування лікарського засобу. Ізоляти можуть бути визначені як резистентні без попереднього тестування.

Поширеність набутої резистентності може змінюватися географічно та у часі для окремих видів, тому бажано враховувати місцеву інформацію щодо 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 щодо деяких видів інфекцій, викликає сумніви, слід звернутися за консультацією до експерта.

Нижче зазначені 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), 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

Види *Peptostreptococcus* (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[7,9]

Грамнегативні аероби

Види *Acinetobacter*

Burkholderia cepacia

Pseudomonas aeruginosa

За своєю природою резистентні мікроорганізми

Грамнегативні аероби

Stenotrophomonas maltophilia

Види *Legionella*

Інші мікроорганізми

Chlamydophila pneumoniae

Chlamydophila psittaci

Coxiella burnetii

Mycoplasma pneumonia

[7]Види, які виявили природну проміжну чутливість.

[8]Усі метицилінрезистентні стафілококи є резистентними до меропенему.

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

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

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 в дозі 250 мг зі зниженням кліренсу до 205 мл/хв при застосуванні препарату в дозі 2 г. При застосуванні препарату в дозах 500 мг, 1000 мг і 2000 мг, що вводилися у вигляді інфузії протягом 30 хвилин, середні значення максимальної концентрації (C_{max}) відповідно становлять приблизно 23 мкг/мл, 49 мкг/мл і 115 мкг/мл; відповідні значення площі під фармакокінетичною кривою «концентрація-час» (AUC) становили 39,3 мкг•год/мл, 62,3 мкг•год/мл і 153 мкг•год/мл. Після проведення інфузії протягом 5 хвилин C_{max} становить 52 мкг/мл і 112 мкг/мл при введенні препарату в дозах 500 мг і 1000 мг відповідно. При введенні кількох доз препарату кожні 8 годин у пацієнтів із нормальною функцією нирок накопичення меропенему не спостерігалося.

У процесі 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 C_{max} і періоду напіввиведення ($t_{1/2}$), які відповідають показникам у здорових людей, але об'єм розподілу 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 жіночих статевих органів, 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, тому потреби в одночасному застосуванні інгібітора ДГП-I немає.

Виведення

Меропенем виводиться насамперед у незміненому вигляді нирками. Приблизно 70 % (50–75 %) дози препарату виводиться у незміненому вигляді протягом 12 годин. Ще 28 % виділяється у вигляді мікробіологічно неактивного метаболіту. З калом виводиться лише приблизно 2 % 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 та триваліший $t_{1/2}$ меропенему. Спостерігалося збільшення показників AUC у 2,4 раза у пацієнтів із помірними порушеннями функції нирок (кліренс креатиніну (КК) 33–74 мл/хв), у 5 разів – у пацієнтів з тяжкими порушеннями 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). AUC мікробіологічно неактивного метаболіту з відкритим кільцем також значно підвищувалася у пацієнтів із порушеннями функції нирок. Корекція дози препарату рекомендується пацієнтам із помірними та тяжкими порушеннями функції нирок.

Меропенем виводиться шляхом гемодіалізу з кліренсом, що був під час проведення гемодіалізу приблизно у 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 добровольцями 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 та віку.

Діти

Дослідження фармакокінетики у немовлят і дітей з інфекцією при застосуванні препарату в дозах 10 мг/кг, 20 мг/кг і 40 мг/кг продемонстрували значення C_{max}, що наближаються до значень, виявлених у дорослих після застосування препарату в дозах 500 мг, 1000 мг і 2000 мг відповідно. У процесі проведення порівняння були виявлені фармакокінетичні характеристики між дозами препарату і $t_{1/2}$, подібні до таких, що спостерігалися у дорослих, у всіх, крім наймолодших пацієнтів (< 6 місяців, $t_{1/2}$ 1,6 години). 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 зі сечею протягом 12 годин

у вигляді меропенему та ще 12 % – у вигляді метаболіту. Концентрація меропенему у спинномозковій рідині у дітей з менінгітом становить приблизно 20 % від одночасно виявленого рівня препарату у плазмі крові, хоча спостерігається 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 $t_{1/2}$ 2,9 години. Моделювання процесу за методом Монте–Карло з урахуванням популяційної ФК-моделі показало, що при режимі дозування 20 мг/кг кожні 8 годин було досягнуто T>MIC 60 % щодо *Pseudomonas aeruginosa* у 95 % новонароджених, які народилися передчасно, та у 91 % доношених новонароджених.

Пацієнти літнього віку

Дослідження фармакокінетики у здорових добровольців 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.

Лікування 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.

Лікарський засіб МЕРОПЕНЕМ-МБ можна застосовувати для лікування пацієнтів із нейтропенією та лихоманкою при підозрі на бактеріальну інфекцію.

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

При призначенні препарату необхідно дотримуватись офіційних рекомендацій 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.

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

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Дослідження щодо взаємодії препарату з окремо взятими лікарськими засобами, крім пробенециду, не проводилися.

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 лікарського засобу МЕРОПЕНЕМ-МБ 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 рівня вальпроєвої кислоти у крові, яке 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.

Пероральні антикоагулянти

Одночасне застосування антибіотиків з варфарином може збільшити його антикоагулянтний ефект. Часто повідомлялося про збільшення антикоагулянтного ефекту перорально застосовуваних антикоагулянтних препаратів, у тому числі варфарину, у пацієнтів, які одночасно застосовували антибактеріальні препарати. Ризик може змінюватися залежно від основних інфекцій, віку і загального стану пацієнта, таким чином, вплив антибактеріальних препаратів на підвищення рівня міжнародного нормалізованого відношення (МНВ) оцінити важко. Рекомендується проводити частий контроль рівня МНВ під час і 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

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 потрібно припинити та вжити 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 застосовували меропенем (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 зі застосуванням антибіотиків

При застосуванні практично всіх антибактеріальних препаратів, у тому числі меропенему, були зареєстровані випадки коліту, пов’язаного зі застосуванням антибіотиків, і псевдомембранозного коліту, ступінь тяжкості яких може варіювати від легкого до такого, що становить загрозу життю. Тому важливо взяти до уваги можливість такого діагнозу в пацієнтів, у яких під час або після застосування меропенему виникла діарея. Слід розглянути питання про припинення лікування меропенемом та застосування специфічного лікування *Clostridium difficile*. Не слід призначати лікарські засоби, які пригнічують перистальтику кишечнику.

Судоми

Під час лікування карбапенемами, у тому числі меропенемом, рідко повідомлялося про судоми.

Моніторинг функції печінки

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

Застосування препарату пацієнтам із захворюваннями печінки: під час лікування меропенемом у пацієнтів з уже існуючими захворюваннями печінки слід ретельно контролювати функції печінки. Коригувати дозу препарату не потрібно.

Сероконверсія прямого антиглобулінового тесту (реакція Кумбса)

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

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

Лікарський засіб МЕРОПЕНЕМ-МБ містить приблизно 4,0 мЕкв натрію на 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.

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 при 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.

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

Рекомендується дотримуватися особливої обережності при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами, оскільки повідомлялось про розвиток головного болю, парестезій або судом 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 відповіді на лікування.

Лікарський засіб МЕРОПЕНЕМ-МБ при застосуванні у дозі до 2 г 3 рази на добу у дорослих та дітей з масою тіла більше 50 кг та у дозі до 40 мг/кг 3 рази на добу у дітей може бути особливо доцільним при лікуванні деяких видів інфекцій, спричинених менш чутливими видами бактерій (наприклад, види *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter*), або при дуже

тяжких інфекціях.

Необхідно дотримуватися додаткових рекомендацій щодо дозування при лікуванні пацієнтів із нирковою недостатністю (див. таблицю 2).

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	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 із фібрильною нейтропенією	1 г

Лікарський засіб МЕРОПЕНЕМ-МБ зазвичай застосовують 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 в дозі 2 г у вигляді внутрішньовенної болюсної ін’єкції, обмежені.

Порушення функції нирок

Рекомендовані дози препарату для дорослих та дітей з масою тіла більше 50 кг наведені у таблиці 3.

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 отримують перитонеальний діаліз, немає.

Порушення функції печінки

Для пацієнтів із порушеннями функції печінки коригувати дозу препарату не потрібно.

Дозування для пацієнтів літнього віку

Для пацієнтів літнього віку з нормальною функцією нирок або зі значеннями кліренсу креатиніну вище 50 мл/хв коригувати дозу не потрібно.

Діти віком до 3 місяців

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

Рекомендовані дози препарату для дітей віком від 3 місяців до 11 років, маса тіла яких менше 50 кг, наведені у таблиці 4.

Таблиця 4

Рекомендовані дози препарату для дітей віком від 3 місяців до 11 років, маса тіла яких менше 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 із фібрильною нейтропенією	20 мг/кг маси тіла

Діти з масою тіла більше 50 кг

Слід застосовувати дозу, як для дорослих пацієнтів.

Досвіду застосування препарату дітям із порушеннями функції нирок немає.

Спосіб застосування

Лікарський засіб МЕРОПЕНЕМ-МБ зазвичай застосовують 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 в 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-МБ у воді для ін’єкцій до отримання концентрації 50 мг/мл.

Хімічна і фізична стабільність приготованого розчину для болюсної ін’єкції була продемонстрована протягом 3 годин при температурі до 25 °С або 12 годин у холодильнику (2-8 °С).

З мікробіологічної точки зору, якщо метод відкриття/відновлення/розведення не виключає ризику мікробіологічного забруднення, лікарський засіб необхідно використати негайно.

Якщо лікарський засіб одразу ж не використано, слід ретельно контролювати термін та умови зберігання приготованого розчину.

Проведення внутрішньовенної інфузії

Розчин для інфузії слід готувати шляхом розчинення лікарського засобу МЕРОПЕНЕМ-МБ 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 була продемонстрована протягом 3 годин при температурі 25 °С або впродовж 24 годин у холодильнику (2–8 °С).

З мікробіологічної точки зору, якщо метод відкриття/відновлення/розведення не виключає ризику мікробіологічного забруднення, лікарський засіб необхідно використати негайно. Якщо лікарський засіб одразу ж не використано, слід ретельно контролювати термін та умови зберігання приготованого розчину.

Приготований з 5 % розчином глюкози (декстрози) розчин МЕРОПЕНЕМ-МБ слід використати негайно.

Не слід заморожувати приготовані розчини.

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

Флакон призначений тільки для одноразового застосування. При приготуванні розчину і під час його застосування потрібно використовувати стандартні асептичні методи роботи. Розчин слід струсити перед використанням. Невикористаний розчин або відходи необхідно утилізувати відповідно до місцевих вимог.

Діти.

Препарат застосовувати дітям віком від 3 місяців.

Передозування.

Відносне передозування можливе у пацієнтів з порушеннями 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 у разі виникнення побічних реакцій після передозування вони узгоджуються з профілем зазначених побічних

реакцій і зазвичай 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.

Зафіксовано, що найчастішими побічними реакціями, що виникали у 4872 пацієнтів серед 5026 осіб, які застосовували меропенем, були діарея (2,3 %), висипання (1,4 %), нудота/блювання (1,4 %) та запалення у місці введення ін'єкції (1,1 %). Найчастішими небажаними, пов'язаними зі застосуванням меропенему явищами з боку лабораторних показників, про які повідомлялося, були тромбоцитоз (1,6 %) та підвищення рівня печінкових ферментів (1,5–4,3 %).

У наведеній нижче таблиці 5 всі побічні реакції зазначені за класом системи 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 частот побічні реакції зазначені у порядку зменшення серйозності.

Таблиця 5

Клас системи органів	Частота	Побічна реакція
Інфекції та інвазії	нечасто	Оральний та вагінальний кандидоз.
З боку крові та лімфатичної системи	часто нечасто	Тромбоцитемія. Агранулоцитоз, гемолітична анемія тромбоцитопенія, нейтропенія, лейкопенія, еозинофілія.
З боку імунної системи	нечасто	Анафілактична реакція (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»), ангіоневротичний набряк.
З боку психіки	рідко	Делірій
З боку нервової системи	часто нечасто рідко	Головний біль. Парестезії. Судоми.
З боку травного тракту	часто нечасто	Діарея, біль у животі, блювання, нудота. Коліт, асоційований із застосуванням антибіотиків.
З боку гепатобіліарної системи	часто нечасто	Підвищення рівня трансаміназ, підвищення рівня лужної фосфатази у крові, підвищення рівня лактатдегідрогенази у крові. Підвищення рівня білірубіну в крові.

З боку шкіри та підшкірної тканини	часто нечасто частота невідома	Висипання, свербіж. Токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса–Джонсона, мультиформна еритема, кропив'янка. Медикаментозна алергія з еозинофілією і системними симптомами, гострий генералізований екзантематозний пустульоз.
З боку нирок і сечовидільної системи	нечасто	Підвищення рівня креатиніну в крові, підвищення рівня сечовини в крові.
Загальні розлади та стани у місці введення препарату	часто нечасто	Запалення, біль. 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 є важливою процедурою. Це дозволяє продовжувати моніторинг співвідношення «користь/ризик» для відповідного лікарського засобу. Медичним працівникам необхідно повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції через національну систему повідомлень.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

Несумісність.

Лікарський засіб МЕРОПЕНЕМ-МБ не слід змішувати або додавати до інших лікарських засобів.

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

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

Упаковка.

По 1 флакону або 10 флаконів в картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

РЕМЕДІНА СА

REMEDINA SA

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Гоунарі 23 і Ареос, Каматеро Аттіка, 13451, Греція

Gounari 23 & Areos, Kamatero Attiki, 13451, Greece

Заявник.

М.БІОТЕК ЛІМІТЕД

M.BIOTECH LIMITED

Місцезнаходження заявника.

Гледстоун Хауз, 77-79 Хай Стріт, Егам ТВ20 9ГИ, Суррей, Велика Британія

Gladstone House, 77-79 High Street, Egham TW20 9HY, Surrey, United Kingdom