ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

БРЕНЕМ 1000

(BRENEM 1000)

Склад:

діюча речовина: меропенем;

1 флакон містить меропенему тригідрату у перерахуванні на меропенем 1000 мг;

допоміжна речовина: натрію карбонат безводний.

Лікарська форма. Порошок для розчину для ін’єкцій.

Основні фізико-хімічні властивості: кристали або кристалічний порошок від безбарвного до білого або світло-жовтого кольору.

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

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

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

Як і в для інших β-лактамних антибактеріальних засобів, показники часу, при яких концентрації меропенему перевищували мінімальні інгібуючі концентрації (МІК) (Т > МІК), вказували на високий ступінь кореляції з ефективністю. На доклінічних моделях меропенем продемонстрував активність при концентраціях у плазмі крові, що перевищували МІК для інфікуючих мікроорганізмів приблизно на 40 % 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 БЗП;

– підвищення експресії компонентів ефлюксного насоса;

– продукування β-лактамаз, які можуть гідролізувати карбапенеми.

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

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

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

https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

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

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

Зазвичай чутливі види

Грампозитивні аероби

Enterococcus faecalis[$]

Staphylococcus aureus (чутливий до метициліну)[£]

Види Staphylococcus (чутливий до метициліну), 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 freundii

Citrobacter koseri

Enterobacter aerogenes

Enterobacter cloacae

Escherichia coli

Haemophilus influenzae

Klebsiella oxytoca

Klebsiella pneumoniae

Morganella morganii

Neisseria meningitides

Proteus mirabilis

Proteus vulgaris

Serratia marcescens

Грампозитивні анаероби

Clostridium perfringens

Peptoniphilus asaccharolyticus

Види *Peptostreptococcus* (у тому числі *P. micros, P. anaerobius, P. magnus)*

Грамнегативні анаероби

Bacteroides caccae

Група *Bacteroides fragilis*

Prevotella bivia

Prevotella disiens

Види, набута резистентність яких може бути проблемою

Грампозитивні аероби

Enterococcus faecium[$,†]

Грамнегативні аероби

Види *Acinetobacter*

Burkholderia cepacia

Pseudomonas aeruginosa

Природно резистентні мікроорганізми

Грамнегативні аероби

Stenotrophomonas maltophilia

Види *Legionella*

Інші мікроорганізми

Chlamydophila pneumoniae

Chlamydophila psittaci

Coxiella burnetii

Mycoplasma pneumoniae

$Види, які виявили природну проміжну чутливість.

£Усі метицилін-резистентні стафілококи є резистентними до меропенему.

†Показник резистентності > 50 % в одній або кількох країнах ЄС.

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

Фармакокінетика.

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

У ході проведення дослідження з участю 12 пацієнтів, яким вводили меропенем у дозі

1000 мг кожні 8 годин після проведення хірургічної операції з приводу інтраабдомінальних інфекцій, C_{max} і період напіввиведення відповідали показникам здорових людей, але об’єм розподілу був більший (27 л).

Розподіл

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

Метаболізм

Меропенем метаболізується шляхом гідролізу β-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 (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Меропенем виводиться шляхом гемодіалізу: кліренс під час проведення гемодіалізу був 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 у 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 фармакокінетичних характеристик при різних дозах періоди напіввиведення були подібні до таких, що спостерігалися у дорослих, у всіх, крім наймолодших пацієнтів (< 6 місяців, t1/2 — 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 з сечею протягом 12 годин у вигляді меропенему та ще 12 % — у вигляді метаболіту. Концентрації меропенему у спинномозковій рідині у дітей з менінгітом становлять приблизно 20 % від одночасно виявлених рівнів препарату у плазмі крові, хоча має місце значна міжсуб'єктна варіабельність показників.

Фармакокінетика меропенему у новонароджених, яким застосовували антибактеріальне лікування, продемонструвала вищий кліренс у новонароджених з більшим хронологічним або гестаційним віком із загальним середнім періодом напіввиведення 2,9 години. У ході моделювання процесу за методом Монте-Карло з урахуванням популяційної фармакокінетичної моделі при режимі дозування 20 мг/кг кожні 8 годин було досягнуто T > MIK 60 % щодо P. aeruginosa у 95 % новонароджених, які народилися передчасно, і у 91 % доношених новонароджених.

Пацієнти літнього віку

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

Клінічні характеристики.

Показання.

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

- тяжка пневмонія, у тому числі негоспітальна та госпітальна пневмонія;
- 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.

Препарат можна застосовувати для лікування пацієнтів з нейтропенією і пропасницею 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 або до будь-якої з допоміжних речовин лікарського засобу.

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

Тяжка підвищена чутливість (наприклад анафілактичні реакції, тяжкі реакції з боку шкіри) до будь-якого іншого типу β-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 екскрецію 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 вивчався. Проте зв’язування з білками настільки незначне, що взаємодії з іншими сполуками з урахуванням цього механізму можна не очікувати.

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

Пероральні антикоагулянти

Одночасне застосування антибіотиків 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 рівнів МНВ протягом та одразу після одночасного застосування антибіотиків із 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. При призначенні препарату рекомендується враховувати місцеву резистентність цих бактерій до пенемів.

Реакції гіперчутливості

Як і при застосуванні інших β-лактамних антибіотиків, повідомляли 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 β-лактамних антибіотиків, можуть також мати підвищену чутливість до меропенему. Перед початком терапії меропенемом слід провести ретельне опитування щодо попередніх реакцій підвищеної чутливості до β-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 симптомі, що свідчать про ці реакції, меропенем слід негайно відмінити і розглянути альтернативне лікування.

При застосуванні інших бета-лактамних антибіотиків повідомлялось про реакції гіперчутливості, які прогресували до синдрому Коуніса (гострий алергічний коронарний артеріоспазм, що може призвести до інфаркту міокарда, див. розділ «Побічні реакції»).

Рабдоміоліз

При застосуванні меропенему повідомлялося про випадки рабдоміолізу. У разі появи ознак або симптомів рабдоміолізу застосування меропенему слід припинити та розпочати відповідну терапію (див. розділ «Побічні реакції»).

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 взяти 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»).

Ураження печінки, індуковане лікарськими засобами (DILI)

Під час лікування меропенемом слід ретельно контролювати функцію печінки через ризик розвитку ураження печінки, індукованого лікарськими засобами (DILI) (див. розділ «Побічні реакції»). У разі розвитку тяжкого DILI слід розглянути припинення лікування, якщо це є клінічно доцільним. Повторне призначення меропенему слід розглядати лише у разі, якщо його застосування вважається обґрунтовано необхідним.

Застосування препарату пацієнтам із захворюваннями печінки: під час лікування меропенемом у пацієнтів з уже існуючими 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 призвести до позитивної прямої/непрямої реакції Кумбса.

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

Лікарський засіб містить 90 мг натрію у кожному флаконі 1 г, що еквівалентно 4,5 % від максимально рекомендованої ВООЗ добової дози натрію — 2 г для дорослого.

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 у період вагітності.

Годування груддю. Невелика кількість меропенему проникає у грудне молоко людини. Меропенем можна застосовувати у період 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 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 повідомляли при застосуванні меропенему.

Спосіб застосування та дози.

Дозування

Наведені нижче таблиці містять загальні рекомендації щодо дозування лікарського засобу.

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

Застосування лікарського засобу у дозі до 2 г тричі на добу для дорослих та дітей з масою тіла більше 50 кг та у дозі до 40 мг/кг тричі на добу для дітей може бути особливо доцільним при деяких видів інфекцій, спричинених менш чутливими видами бактерій (наприклад, види *Enterobacteriaceae, Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter*), або при дуже тяжких інфекціях.

При лікуванні пацієнтів із нирковою недостатністю необхідно дотримуватися додаткових рекомендацій щодо дозування (див. нижче).

Таблиця 1. Рекомендовані дози для дорослих та дітей з масою тіла більше 50 кг

Інфекція	Одноразова доза для введення кожні 8 годин
Тяжка 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

Лікарський засіб 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 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 дози препарату для пацієнтів, які отримують перитонеальний діаліз, немає.

Порушення функції печінки

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

Дозування для пацієнтів літнього віку

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

Діти віком до 3 місяців

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

Таблиця 3. Рекомендовані дози 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
Тяжка пневмонія, у тому числі негоспітальна та госпітальна пневмонія	10 або 20 мг / кг маси тіла
Бронхолегеневі інфекції при муковісцидозі	40 мг / кг маси тіла
Ускладнені інфекції сечовивідних шляхів	10 або 20 мг / кг маси тіла
Ускладнені інтраабдомінальні інфекції	10 або 20 мг / кг маси тіла
Ускладнені інфекції шкіри і м’яких тканин	10 або 20 мг / кг маси тіла
Гострий бактеріальний менінгіт	40 мг / кг маси тіла
Лікування пацієнтів з фебрильною нейтропенією	20 мг / кг маси тіла

Діти з масою тіла більше 50 кг

Слід застосовувати дозу, як для дорослих пацієнтів.

Досвіду застосування препарату дітям з порушенням функції нирок немає.

Спосіб застосування

Лікарський засіб 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 доцільність введення дітям препарату у дозі 40 мг/кг у вигляді внутрішньовенної болюсної ін'єкції, обмежені.

Проведення внутрішньовенної болюсної ін'єкції

Розчин для болюсної ін'єкції слід готувати шляхом розчинення лікарського засобу 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 °C або 12 годин у разі зберігання у холодильнику (2–8 °C).

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 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 °C або впродовж 24 годин у разі зберігання у холодильнику (2–8 °C). З мікробіологічної точки зору лікарський засіб необхідно використати негайно. Якщо лікарський засіб одразу ж не використано, слід ретельно контролювати термін та умови зберігання приготованого розчину.

Приготований розчин препарату з 5 % розчином глюкози (декстрози) слід використати негайно.

Не слід заморожувати приготовані розчини.

Діти.

Лікарський засіб застосовувати дітям віком від 3 місяців.

Передозування.

Відносне передозування можливе у пацієнтів з порушенням функції нирок у випадку,

якщо доза лікарського засобу 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 (див. розділ «Побічні реакції») 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.

З огляду на дані 4872 із 5026 пацієнтів щодо впливу лікування меропенемом найчастішими небажаними реакціями були: діарея (2,3 %), висип (1,4 %), нудота/блювання (1,4 %) та запалення у місці введення ін'єкції (1,1 %). Найчастішими відхиленнями лабораторних показників, про які повідомлялося, були тромбоцитоз (1,6 %) та підвищення рівнів печінкових ферментів (1,5–4,3 %).

Нижче наведені побічні реакції, що виникали при застосуванні меропенему, 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»).

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 рівнів лужної фосфатази у крові, підвищення рівнів лактатдегідрогенази у крові; нечасто — підвищення рівнів білірубіну в крові.

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

З боку нирок і сечовивідних шляхів: нечасто — підвищення рівнів креатиніну в крові, підвищення рівнів сечовини в крові.

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

Розлади з боку метаболізму та харчування – нечасто: гіпокаліємія.

Розлади з боку гепатобіліарної системи – нечасто: ураження печінки, індуковане лікарськими засобами (DILI). DILI включає гепатит та печінкову недостатність.

Опис окремих побічних реакцій

Синдром Куніса

Гострий коронарний синдром, пов'язаний з алергічною реакцією (синдром Куніса), був зареєстрований при застосуванні інших бета-лактамних антибіотиків.

Обмежені доступні дані не 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 побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їх законним представникам слід повідомляти про всі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: https://aisf.dec.gov.ua.

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 25 °С. Не заморожувати. Зберігати в недоступному для дітей місці.

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.

Будь-який невикористаний продукт або відходи необхідно утилізувати відповідно до місцевих вимог.

Несумісність. Препарат не слід змішувати або додавати до інших лікарських засобів. Несумісність, що призводить до можливого утворення осаду при одночасному введенні ципрофлоксацину та меропенему.

Препарат, 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 у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Брукс Стерісайєнс Лімітед.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Блок № Сюрвей №61/62, Мангледж Віледж Нарешвар Роуд, Техсіл Карджан, Вадодара, Гуджарат, 391243, Індія.