

**ЗАТВЕРДЖЕНО**  
**Наказ Міністерства охорони**  
**здоров'я України**  
**31.10.2018 № 1979**  
**Реєстраційне посвідчення**  
**№ UA/0186/01/01**  
**UA/0186/01/02**

**ЗМІНИ ВНЕСЕНО**  
**Наказ Міністерства охорони**  
**здоров'я України**  
**18.11.2020 № 2669**

**ІНСТРУКЦІЯ**  
**для медичного застосування лікарського засобу**

**МЕРОНЕМ**  
**(MERONEM®)**

**Склад:**

*діюча речовина:* меропенем;

1 флакон містить: меропенему тригідрат 570 мг (еквівалентно 500 мг меропенему безводного) або меропенему тригідрат 1140 мг (еквівалентно 1000 мг меропенему безводного);

*допоміжна речовина:* натрію карбонат безводний.

**Лікарська форма.** Порошок для розчину для ін'єкцій або 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 шляхом інгібування синтезу стінок бактеріальних клітин у грампозитивних і грамнегативних бактерій шляхом зв'язування з білками, що зв'язують пеніцилін (РВР).

Як і для інших бета-лактамних антибактеріальних засобів, показники часу, при яких концентрації меропенему перевищували мінімальні інгібуючі концентрації (МІС) ( $T > MIC$ ), вказували на високий ступінь кореляції з ефективністю. На доклінічних моделях меропенем продемонстрував активність при концентраціях у плазмі крові, що перевищували МІС 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 продукування

поринів), (2) зниження спорідненості з цільовими РВР, (3) підвищення експресії компонентів ефлюксного насоса та (4) продукування бета-лактамаз, які можуть гідролізувати карбапенеми. У Європейському Союзі були зареєстровані вогнища інфекції, спричинені бактеріями, стійкими до карбапенемів.

Пережресна резистентність між меропенемом і лікарськими засобами, що належать до класів хінолонів, аміноглікозидів, макролідів та тетрациклінів, з урахуванням цільових мікроорганізмів відсутня. Тим не менше, 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 МІС, 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)
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 2	> 8
Види <i>Pseudomonas</i>	≤ 2	> 8
Види <i>Acinetobacter</i>	≤ 2	> 8
<i>Streptococcus</i> , групи А, В, С, G	Примітка 6	Примітка 6
<i>Streptococcus pneumoniae</i> <sup>1</sup>	≤ 2	> 2
Інші стрептококи <sup>2</sup>	≤ 2	> 2
Види <i>Enterococcus</i>	–	–
Види <i>Staphylococcus</i>	примітка 3	примітка 3
<i>Haemophilus influenzae</i> <sup>1,2</sup> та <i>Moraxella catarrhalis</i> <sup>2</sup>	≤ 2	> 2
<i>Neisseria meningitidis</i> <sup>2,4</sup>	≤ 0,25	> 0,25
Грампозитивні анаероби, крім <i>Clostridium difficile</i>	≤ 2	> 8
Грамнегативні анаероби	≤ 2	> 8
<i>Listeria monocytogenes</i>	≤ 0,25	> 0,25
Граничні значення, не пов'язані з видами мікроорганізмів <sup>5</sup>	≤ 2	> 8

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

<sup>2</sup>Штами мікроорганізмів зі значеннями МІС, вищими за граничні значення S/R, 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 експертної лабораторії. До того часу, поки є дані про клінічну відповідь для верифікованих ізолятів з МІС, вищими за поточні граничні значення резистентності (позначено курсивом), ізоляти мають реєструватися як стійкі.

<sup>3</sup>Чутливість стафілококів до карбапенемів прогнозується, виходячи з даних чутливості до цефокситіну.

<sup>4</sup>Граничні значення відносяться тільки до менінгіту.

<sup>5</sup>Граничні значення, не пов'язані з видами мікроорганізмів, були визначені в основному, виходячи з даних ФК/ФД, і не залежать від розподілу МІС окремих видів. Вони призначені для використання по відношенню до видів, не зазначених у таблиці та виносках. Граничні значення, не пов'язані з видами, базуються на наступних дозах: граничні значення EUCAST застосовуються до меропенему по 1000 мг 3 рази на добу внутрішньовенно протягом 30 хвилин як найнижчої дози. Розглядалися дози по 2 г 3 рази на добу при важких інфекціях і при проміжних/резистентних граничних значеннях.

<sup>6</sup> Бета-лактамна чутливість стрептококових груп А, В, С і G прогнозується, виходячи з чутливості до пеніциліну.

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

Поширеність набутої резистентності 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.

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

#### Зазвичай чутливі види

Грампозитивні аероби

*Enterococcus faecalis*<sup>7</sup>

*Staphylococcus aureus* (метицилін чутливий)<sup>8</sup>

Види *Staphylococcus* (метицилін чутливий), у тому числі *Staphylococcus epidermidis*

*Streptococcus agalactiae* (група В)

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

*Streptococcus pneumoniae*

*Streptococcus pyogenes* (група А)

Грамнегативні аероби

*Citrobacter freundii*

*Citrobacter koseri*

*Enterobacter aerogenes*

*Enterobacter cloacae*

*Escherichia coli*

*Haemophilus influenzae*

*Klebsiella oxytoca*

*Klebsiella pneumoniae*

*Morganella morganii*

*Neisseria meningitidis*

*Proteus mirabilis*

*Proteus vulgaris*

*Serratia marcescens*

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 набула резистентність може бути проблемою

Грампозитивні аероби

*Enterococcus faecium*<sup>7,9</sup>

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 pneumoniae*

<sup>7</sup>Види, які виявили природну проміжну чутливість.

<sup>8</sup>Усі метицилін-резистентні стафілококи є резистентними до меропенему.

<sup>9</sup>Показник резистентності > 50 % в одній або кількох країнах ЄС.

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

Фармакокінетика.

У здорових людей середній період напіввиведення з плазми крові становить приблизно 1 годину; середній об'єм розподілу становить приблизно 0,25 л/кг (11–27 л); середній кліренс становить 287 мл/хв при застосуванні препарату у дозі 250 мг, зі зниженням кліренсу до 205 мл/хв при застосуванні препарату у дозі 2 г. При застосуванні препарату у дозах 500, 1000 і 2000 мг, що вводили у вигляді інфузії протягом 30 хвилин, середні значення *C<sub>max</sub>* 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 *C<sub>max</sub>* 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 спостерігалось.

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 *C<sub>max</sub>* 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 екsudати.

Метаболізм

Меропенем метаболізується шляхом гідролізу бета-лактамного кільця, утворюючи мікробіологічно неактивний метаболіт. В умовах *in vitro* меропенем демонструє знижену сприйнятливості 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. Вимірний нирковий кліренс та ефект пробенециду показують, що меропенем піддається як фільтрації, так і канальцевій секреції.

### Ниркова недостатність

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

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

### Печінкова недостатність

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

### Дорослі пацієнти

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

### Діти

Дослідження фармакокінетики у немовлят і дітей з інфекцією при застосуванні препарату у дозах 10, 20 і 40 мг/кг продемонстрували значення  $St_{ax}$ , 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 дорослих, у всіх, крім наймолодших пацієнтів (<6 місяців  $t_{1/2}$  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 ниркового кліренсу. Корекція дози препарату не потрібна пацієнтам літнього віку, за винятком випадків помірного і важкого порушення функції нирок.

### **Клінічні характеристики.**

#### ***Показання.***

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

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

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

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

Слід враховувати офіційні рекомендації щодо відповідного застосування антибактеріальних препаратів.

#### ***Протипоказання.***

Підвищена чутливість до діючої речовини 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.***

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, у результаті чого зниження рівнів вальпроєвої кислоти приблизно за 2 дні 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

Однчасне 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 з пероральним антикоагулянтом.

### Діти

Усі дослідження лікарських взаємодій проводили тільки у дорослих.

### **Особливості застосування.**

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

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

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

### Реакції гіперчутливості

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

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

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

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

### 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 прийняти 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 кишечника.

## 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 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 виникнення позитивної прямої/непрямої реакції Кумбса.

Одночасне застосування меропенему і вальпроєвої кислоти/вальпроату натрію/вальпроміду не рекомендується (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Меронем, 500 мг: цей лікарський засіб містить 45 мг натрію на флакон об'ємом 500 мг, що еквівалентно 2,25% максимальної добової дози натрію для дорослої людини (2 г), рекомендованої ВООЗ.

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

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

### *Вагітність*

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

Дослідження на тваринах не виявили прямих або опосередкованих ефектів репродуктивної токсичності. У якості запобіжного заходу 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 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.***

### 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.



Меронем 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 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. нижче).

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 фебрильною нейтропенією	1 г

Меронем 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 препаратом 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 (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
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

Меронем зазвичай слід застосовувати у вигляді внутрішньовенної інфузії тривалістю від 15 до 30 хвилин. Крім того, дози меропенему до 20 мг/кг можуть бути введені у вигляді внутрішньовенної болюсної ін'єкції протягом приблизно 5 хвилин. Дані з безпеки, що підтверджують введення дітям препарату у дозі 40 мг/кг у вигляді внутрішньовенної болюсної ін'єкції, обмежені.

### Проведення внутрішньовенної болюсної ін'єкції

Розчин для болюсної ін'єкції слід готувати шляхом розчинення лікарського засобу Меронем 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 в 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 його зберігання приготованого розчину.

### Проведення внутрішньовенної інфузії

Розчин для інфузії слід готувати шляхом розчинення лікарського засобу Меронем у 0,9 % розчині натрію хлориду для інфузій або у 5 % розчині глюкози (декстрази) 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 лікарський засіб необхідно використати негайно. Якщо лікарський засіб одразу ж не використано, слід ретельно контролювати термін та умови його зберігання приготованого розчину.

Приготований з 5 % розчином глюкози (декстрози) розчин Меронему слід використати негайно. Не слід заморожувати приготовані розчини.

### ***Діти.***

Препарат застосовувати дітям віком від 3 місяців.

### ***Передозування.***

Відносне передозування можливе у пацієнтів з порушенням функції нирок у випадку, якщо доза препарату не коригується, як описано у розділі «Спосіб застосування та дози». Обмежений досвід постмаркетингового застосування препарату вказує на те, що якщо після передозування виникають небажані реакції, вони узгоджуються з профілем зазначених побічних реакцій, описаних у розділі «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.***

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

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

У межах кожної групи частот побічні реакції зазначені у порядку зменшення проявів.

Інфекції та інвазії – нечасто: оральний та вагінальний кандидоз.

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

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

Психічні розлади – рідко: делірій.

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

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

З боку печінки та жовчовивідних шляхів – часто: підвищення рівнів трансаміназ, підвищення рівнів лужної фосфатази у крові, підвищення рівнів лактатдегідрогенази у крові; нечасто: підвищення рівнів білірубину в крові.

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

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

Загальні розлади та стани у місці введення препарату – часто: запалення, біль; нечасто: тромбофлебіт, біль у місці ін'єкції.

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

#### *Повідомлення про підозрювані побічні реакції*

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

**Термін придатності.** 4 роки.

#### **Умови зберігання.**

Зберігати при температурі не вище 30 °С. Не заморожувати. Зберігати у 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 локальних вимог.

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

Меронем, 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.** Скляні флакони, закриті гумовою пробкою та запечатані алюмінієвою кришкою. По 10 флаконів у картонній коробці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

#### **Виробник.**

АстраЗенека ЮК Лімітед/AstraZeneca UK Limited.

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

Сілк Роад Бізнес Парк, Макклсфілд, SK10 2NA, Велика Британія/Silk Road Business Park, Macclesfield, SK10 2NA, United Kingdom.

Або\*

#### **Виробник.**

Замбон Свіццерланд Лтд/Zambon Switzerland Ltd.

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

Via Industria 13, 6814 Кадемпіно, Швейцарія/Via Industria 13, 6814 Cadempino, Switzerland.

*\* В інструкції, що буде вложена в картонну упаковку, буде зазначений лише один виробник (той, що був задіяний для випуску серії).*

**Дата останнього перегляду. 18.11.2020.**