

**ІНСТРУКЦІЯ**  
**для медичного застосування препарату**  
**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.

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

**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 менінгіту.

Меронем можна застосовувати для лікування пацієнтів з нейтропенією і лихоманкою при підозрі на бактеріальну інфекцію.

Слід розглянути питання про надання офіційної 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).

**Спосіб застосування та дози.**

Наведені нижче таблиці містять загальні рекомендації щодо дозування лікарського засобу.

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

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 особливо підходити для лікування деяких видів інфекцій, таких як госпітальні інфекції, викликані *Pseudomonas aeruginosa* або *Acinetobacter* spp.

Таблиця 1

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

| Інфекція                                                        | Одноразова доза для введення кожні 8 годин |
|-----------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|
| Пневмонія, у тому числі негоспітальна, та госпітальна пневмонія | 500 мг або 1 г                             |
| Бронхолегеневі інфекції при муковісцидозі                       | 2 г                                        |
| Ускладнені інфекції сечовивідних шляхів                         | 500 мг або 1 г                             |
| Ускладнені інтраабдомінальні інфекції                           | 500 мг або 1 г                             |

|                                                   |                |
|---------------------------------------------------|----------------|
| Інфекції під час пологів і післяпологові інфекції | 500 мг або 1 г |
| Ускладнені інфекції шкіри і м'яких тканин         | 500 мг або 1 г |
| Гострий бактеріальний менінгіт                    | 2 г            |
| Лікування пацієнтів з фібрильною нейтропенією     | 1 г            |

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.

*Дозування у пацієнтів літнього віку*

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

Таблиця 3

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

| Інфекція                                             | Одноразова доза для введення кожні 8 годин |
|------------------------------------------------------|--------------------------------------------|
| Пневмонія, у тому числі негоспітальна та госпітальна | 10 або 20 мг/кг маси тіла                  |
| Бронхолегеневі інфекції при муковісцидозі            | 40 мг/кг маси тіла                         |
| Ускладнені інфекції сечовивідних шляхів              | 10 або 20 мг/кг маси тіла                  |
| Ускладнені інтраабдомінальні інфекції                | 10 або 20 мг/кг маси тіла                  |
| Ускладнені інфекції шкіри і м'яких тканин            | 10 або 20 мг/кг маси тіла                  |
| Гострий бактеріальний менінгіт                       | 40 мг/кг маси тіла                         |
| Лікування пацієнтів з фібрильною нейтропенією        | 20 мг/кг маси тіла                         |

Досвіду застосування препарату у дітей з порушенням функції нирок немає.

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 препаратом у дозі 40 мг/кг у вигляді внутрішньовенної болюсної ін'єкції, обмежені.

*Діти з масою тіла більше 50 кг*

Слід застосовувати дозу, як для дорослих пацієнтів.

Проведення внутрішньовенної болюсної ін'єкції

Розчин для болюсної ін'єкції слід готувати шляхом розчинення лікарського засобу Меронем у воді для ін'єкцій до отримання концентрації 50 мг/мл.

Хімічна і фізична стабільність приготованого розчину для болюсної ін'єкції зберігалася протягом 3 годин при кімнатній температурі (15-25 °C).

З мікробіологічної точки зору лікарський засіб необхідно використати негайно.

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

#### Проведення внутрішньовенної інфузії

Розчин для інфузії слід готувати шляхом розчинення лікарського засобу Меронем у 0,9 % розчині натрію хлориду для інфузій або у 5 % розчині глюкози (декстрози) для інфузій до отримання концентрації 1-20 мг/мл.

Хімічна і фізична стабільність приготованого розчину для інфузії з використанням 0,9 % розчину натрію хлориду зберігалася протягом 6 годин при кімнатній температурі (15-25 °C) або впродовж 24 годин при температурі 2-8 °C. Приготований розчин, якщо він був охолоджений, слід використати протягом 2 годин після зберігання у холодильнику. З мікробіологічної точки зору лікарський засіб необхідно використати негайно. Якщо лікарський засіб одразу ж не використати, за термін та умови його зберігання після приготування відповідає лікар.

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

#### **Побічні реакції.**

У ході огляду даних 4872 з 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 2367 пацієнтів, які були включені для участі у попередньо дозволених клінічних дослідженнях внутрішньовенного і внутрішньом'язового застосування меропенему, небажані реакції, зазначені у таблиці з частотою «частота невідома», не спостерігалися, але були зареєстровані під час постмаркетингового застосування препарату.

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 серйозності.

| Клас системи органів                           | Частота          | Побічна реакція                                                                                                           |
|------------------------------------------------|------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Інфекції та інвазії                            | Нечасто          | Оральний та вагінальний кандидоз.                                                                                         |
| Розлади з боку крові та лімфатичної системи    | Часто            | Тромбоцитемія.                                                                                                            |
|                                                | Нечасто          | Еозинофілія, тромбоцитопенія, лейкопенія, нейтропенія.                                                                    |
|                                                | Частота невідома | Агранулоцитоз, гемолітична анемія.                                                                                        |
| Розлади з боку імунної системи                 | Частота невідома | Ангіоневротичний набряк, анафілактична реакція.                                                                           |
| Розлади з боку нервової системи                | Часто            | Головний біль.                                                                                                            |
|                                                | Нечасто          | Парестезії.                                                                                                               |
|                                                | Рідко            | Судоми.                                                                                                                   |
| Розлади з боку шлунково-кишкового тракту       | Часто            | Діарея, блювання, нудота, біль у животі.                                                                                  |
|                                                | Частота невідома | Коліт, асоційований із застосуванням антибіотиків.                                                                        |
| Розлади 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.                                                                                     |

|                                                      |                                      |                                                                                                                       |
|------------------------------------------------------|--------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Розлади з боку шкіри та підшкірної тканини           | Часто<br>Нечасто<br>Частота невідома | Висип, свербіж.<br>Кропив'янка.<br>Токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса-Джонсона, мультиформна еритема. |
| Розлади 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<br>Нечасто<br>Частота невідома | Запалення, біль.<br>Тромбофлебіт.<br>Біль у місці ін'єкції.                                                           |

### **Передозування.**

Відносне передозування можливе у пацієнтів з порушенням функції нирок у випадку, якщо доза препарату не коригується. Обмежений досвід постмаркетингового застосування препарату вказує на те, що якщо після передозування виникають небажані реакції, вони узгоджуються з профілем зазначених побічних реакцій, і, як правило, легкі за тяжкістю проявів і минають після відміни препарату або зниження його дози. Слід розглянути необхідність симптоматичного лікування.

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

Гемодіаліз виводить меропенем і його метаболіти з організму.

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

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

Дослідження на тваринах не виявили прямих або опосередкованих ефектів репродуктивної токсичності. У якості запобіжного заходу бажано уникати застосування меропенему під час вагітності.

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

### **Діти.**

Препарат застосовувати дітям віком від 3 місяців.

### **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.

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

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.

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. Слід розглянути питання про припинення лікування меропенемом та застосування специфічного лікування, направленої проти *Clostridium difficile*. Не слід призначати лікарські засоби, які пригнічують перистальтику кишечника.

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

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

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

Лікування меропенемом може спричинити розвиток позитивного прямого або непрямого тесту Кумбса. Одночасне застосування меропенему і вальпроєвої кислоти/вальпроату натрію не рекомендується. Мероном містить близько 2,0 мЕкв або 4,0 мЕкв натрію на 500 мг або 1 г дози препарату відповідно, що необхідно враховувати при призначенні препарату пацієнтам, які перебувають на дієті з контрольованим вмістом натрію.

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

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

### ***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 випадку одночасного застосування пробенециду з меропенемом.

Потенційний вплив меронему 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 два дні становило 60-100 %.

Через швидкий початок дії та ступінь зниження одночасне застосування вальпроєвої кислоти і карбапенемів вважається таким, що не піддається коригуванню, тому слід уникати такої взаємодії.

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

### **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 (MIC) ( $T > MIC$ ), вказували на високий ступінь кореляції з ефективністю. На доклінічних моделях меропенем продемонстрував активність при концентраціях у плазмі крові, що перевищували MIC для інфікуючих мікроорганізмів приблизно на 40 % від інтервалу дозування. Це цільове значення не було встановлено клінічно.

Бактеріальна резистентність до меропенему може виникнути у результаті: (1) зниження проникності зовнішньої мембрани грамнегативних бактерій (у зв'язку зі зниженням продукції поринів), (2) зниження спорідненості з цільовими РВР, (3) підвищення експресії компонентів ефлюксного насоса та (4) продукції бета-лактамаз, які можуть гідролізувати карбапенеми.

У Європейському Союзі були зареєстровані випадки інфекційних захворювань, спричинених бактеріями, стійкими до карбапенемів.

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

Граничні значення 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                      |
| <i>Pseudomonas</i>                                                         | ≤ 2                  | > 8                      |
| <i>Acinetobacter</i>                                                       | ≤ 2                  | > 8                      |
| <i>Streptococcus</i> , групи A, B, C, G                                    | ≤ 2                  | > 2                      |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> <sup>1</sup>                               | ≤ 2                  | > 2                      |
| Інші стрептококи                                                           | 2                    | 2                        |
| <i>Enterococcus</i>                                                        | —                    | —                        |
| <i>Staphylococcus</i> <sup>2</sup>                                         | примітка 3           | примітка 3               |
| <i>Haemophilus influenzae</i> <sup>1</sup> та <i>Moraxella catarrhalis</i> | ≤ 2                  | > 2                      |
| <i>Neisseria meningitidis</i> <sup>2,4</sup>                               | ≤ 0,25               | > 0,25                   |
| Грампозитивні анаероби                                                     | ≤ 2                  | > 8                      |
| Грамнегативні анаероби                                                     | ≤ 2                  | > 8                      |
| Граничні значення, не пов'язані з видами мікроорганізмів <sup>5</sup>      | ≤ 2                  | > 8                      |

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

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

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

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

„—” Проведення аналізу щодо визначення чутливості не рекомендується, оскільки вид є поганою мішенню для проведення лікування лікарським засобом.

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

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

#### Зазвичай чутливі види

Грампозитивні аероби

*Enterococcus faecalis*<sup>6</sup>

*Staphylococcus aureus* (метицилін чутливий)<sup>7</sup>

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

*Streptococcus agalactiae* (група B)

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

*Streptococcus pneumoniae*

*Streptococcus pyogenes* (група A)

Грамнегативні аероби

*Citrobacter 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*

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

Грамнегативні анаероби

*Bacteroides caccae*

Група *Bacteroides fragilis*

*Prevotella bivia*

*Prevotella disiens*

Види, для яких набута резистентність може бути проблемою

Грампозитивні аероби

*Enterococcus faecium*<sup>6,8</sup>

Грамнегативні аероби

*Acinetobacter* species

*Burkholderia cepacia*

*Pseudomonas aeruginosa*

За своєю природою резистентні мікроорганізми

Грамнегативні аероби

*Stenotrophomonas maltophilia*

*Legionella* species

Інші мікроорганізми

*Chlamydophila pneumoniae*

*Chlamydophila psittaci*

*Coxiella burnetii*

*Mycoplasma pneumoniae*

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

<sup>7</sup>Усі метицилін-резистентні стафілококи є резистентними до меропенему.

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

Фармакокінетика.

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

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 C<sub>max</sub>, що наближаються до значень, виявлених у дорослих після застосування препарату у дозах 500, 1000 і 2000 мг відповідно. У ході проведення порівняння були виявлені фармакокінетичні характеристики між дозами препарату і періодами напіввиведення, подібні до таких, що спостерігалися у всіх дорослих, крім наймолодших пацієнтів (< 6 місяців t<sub>1/2</sub> 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 тяжкого порушення функції нирок.

#### **Фармацевтичні характеристики.**

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

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

Мероном, 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.

**Термін придатності.** 4 роки.

**Умови зберігання.**

Зберігати при температурі не вище 30 °C. 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.

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

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробники.**

1) *Виробник «in bulk»:*

ЕйСіЕс Добфар Спа, Італія/ACS Dobfar Spa, Italy.

2) *Виробник, відповідальний за випуск серії:*

АстраЗенека ЮК Лімітед, Велика Британія/AstraZeneca UK Limited, United Kingdom.

**Місцезнаходження.**

1) Віа Аддетта, 4/12, 20067 Трібіано, Мілан, Італія/Viale Addetta, 4/12, 20067 Tribiano, Milano, Italy.

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