



ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату

АЛВОПЕНЕМ
(ALVOPENEM)

Склад:

діюча речовина: меропенем

1 флакон містить меропенему тригідрату еквівалентно меропенему 500 мг або 1000 мг;

допоміжні речовини: натрій карбонат безводний.

Лікарська форма. Порошок для розчину для ін'єкцій або інфузій

Фармакотерапевтична група. Протимікробні засоби для системного застосування.β-лактамні антибіотики. Карбапенеми. Код АТХ J01D H02.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування інфекцій у дорослих і дітей віком від 3 місяців:

- тяжка пневмонія, у тому числі пневмонія, спровокована штучною вентиляцією легень 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.

Лікування пацієнтів з бактеріємією, яка виникає у зв'язку чи внаслідок захворювань, перерахованих вище. 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.

Противоказання.

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 (зокрема анафілактичні реакції, тяжкі реакції з боку шкіри) до будь-якого іншого типу β-лактамного антибактеріального засобу (наприклад пеніцилінів або цефалоспоринів).

Спосіб застосування та дози.

Наведені нижче таблиці містять загальні рекомендації щодо дозування лікарського засобу Алвопенему. Доза препарату і тривалість лікування залежать від виду збудника хвороби, тяжкості захворювання та індивідуальної чутливості пацієнта.

Алвопенем при застосуванні у дозі до 2 г тричі на добу дорослим та дітям з масою тіла більше 50 кг та у дозі до 40 мг/кг тричі на добу дітям може бути особливо прийнятним для лікування деяких видів інфекцій, менш чутливих до таких видів бактерій, як *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* або *Acinetobacter* spp., чи значно тяжчих інфекцій.

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 пневмонія, спровокована штучною вентиляцією легень 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

Алвопеном зазвичай застосовують у вигляді внутрішньовенної інфузії тривалістю від 15 до 30 хвилин.

Крім того, дози препарату до 1 г можна вводити у вигляді внутрішньовенної болюсної ін'єкції протягом приблизно 5 хвилин. Дані з безпеки, що підтверджують введення дорослим 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.

Меропеном 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 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.

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 пневмонія, спровокована штучною вентиляцією легень 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

Досвіду застосування препарату дітям з порушенням функції нирок немає.

Алвопеном зазвичай застосовують у вигляді внутрішньовенної інфузії тривалістю від 15 до 30 хвилин. Крім того, дози меропенему до 20 мг/кг можна вводити у вигляді внутрішньовенної болюсної ін'єкції протягом приблизно 5 хвилин. Дані з безпеки, що підтверджують введення дітям 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.

Спосіб застосування.

Препарат можна вводити внутрішньовенно болюсно протягом приблизно 5 хвилин або внутрішньовенно інфузійно протягом приблизно 15-30 хв.

Меропенем для застосування внутрішньовенно болюсно слід розчинити у стерильній воді для ін'єкцій (5 мл на 250 мг меропенему), після чого отримують концентрацію 50 мг/мл.

Флакони з препаратом Алвопенем струшувати до повного розчинення порошку. Отриманий розчин має бути прозорий та безбарвний або світло-жовтого кольору, вільний від сторонніх часток.

Дані щодо безпеки застосування меропенему в дозі до 40 мг/кг (до 2 г) внутрішньовенно болюсно дорослим і дітям обмежені.

Алвопенем для внутрішньовенної інфузії можна приготувати за допомогою сумісних рідин для інфузій (50-200 мл).

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

При розведенні в 10 мл (для 500 мг) чи в 20 мл (для 1000 мг) стерильного розчину для ін'єкцій 1 мл містить 50 мг меропенему.

Побічні реакції.

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.

Таблиця 4.

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	Висип, свербіж
	Нечасто	Кропив'янка
	Частота невідома	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	Запалення, біль
	Нечасто	Тромбофлебіт
	Частота невідома	Біль у місці ін'єкції

Передозування.

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

У пацієнтів з нормальною функцією нирок препарат швидко виводиться нирками.

Меропенем і його метаболіти виводяться з організму під час гемодіалізу.

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. Як запобіжний захід 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. З огляду на користь терапії для жінок, необхідно прийняти рішення стосовно припинення грудного вигодовування чи припинення лікування меропенемом.

Діти.

Препарат застосовують 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.

Резистентність до пенемів *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter spp.* варіюється в межах Європейського Союзу. Лікарям рекомендується брати до уваги місцеву поширеність резистентності таких бактерій до пенемів.

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

Пацієнти, у яких в анамнезі зареєстровано 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 вжити 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 взяти 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 про 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 захворюваннями 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.

Меропенем 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 іншими механізмами не проводилися.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

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

Пробенецид конкурує з меропенемом щодо активного канальцевого виведення і, таким чином, пригнічує ниркову секрецію меропенему, що призводить до збільшення періоду напіввиведення та підвищення концентрації меропенему у плазмі крові. Слід проявляти обережність у разі одночасного застосування пробенециду з меропенемом.

Потенційний вплив 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, яке приблизно за два дні становило 60-100 %. Через швидкий початок дії та ступінь зниження одночасне застосування вальпроєвої кислоти і карбапенемів вважається таким, що не піддається коригуванню, тому слід уникати такого призначення.

Одночасне застосування антибіотиків з варфарином може збільшити його антикоагулянтний ефект. 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 та пероральних антикоагулянтів.

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.

Як і для інших β-лактамних антибактеріальних засобів, показники часу, при яких концентрації меропенему перевищували мінімальні інгібуючі концентрації (МІК) ($T > MİK$), 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 продукції поринів), зниження спорідненості з цільовими РВР, підвищення експресії компонентів ефлюксного насоса та продукції β-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. Однак бактерії можуть проявляти резистентність до більш ніж одного класу антибактеріальних препаратів, якщо залучений до дії механізм включає непроникність мембрани клітин та/або присутність ефлюксного(-их) насоса (насосів).

Граничні значення МІК, що були визначені у ході клінічних досліджень Європейським комітетом з визначення чутливості до протимікробних препаратів (EUCAST), наведені у таблиці 5.

Таблиця 5.

Мікроорганізм	Чутливий (S), (мг/л)	Резистентний (R), (мг/л)
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 2	> 8
<i>Pseudomonas spp.</i>	≤ 2	> 8
<i>Acinetobacter spp</i>	≤ 2	> 8
<i>Streptococcus, групи A, B, C, G</i>	≤ 2	> 2
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹	≤ 2	> 2
Інші стрептококи ²	2	2
<i>Enterococcus spp</i>	–	–
<i>Staphylococcus spp</i>	примітка 3	примітка 3
<i>Haemophilus influenzae</i> ^{1,2} та <i>Moraxella catarrhalis</i> ²	≤ 2	> 2
<i>Neisseria meningitidis</i> ^{2,4}	≤ 0,25	> 0,25
Грампозитивні анаероби, включаючи <i>Clostridium difficile</i>	≤ 2	> 8
Грамнегативні анаероби <i>Listeria monocytogenes</i>	≤ 2 ≤ 0,25	> 8
Граничні значення, не пов'язані з видами мікроорганізмів ⁵	≤ 2	> 8

¹Граничні значення меропенему для *Streptococcus pneumoniae* та *Haemophilus influenzae* при менінгіті становлять 0,25 мг/л (чутливий) та 1 мг/л (резистентний).

²Штами мікроорганізмів зі значеннями МІК, вищими за граничні значення чутливості, є дуже рідкісними або про них на даний час не повідомлялося. Аналізи щодо ідентифікації та протимікробної чутливості стосовно будь-якого такого ізоляту необхідно повторити. Якщо результат підтверджується, ізолят направляється до референтної лабораторії. До того часу, поки є дані про клінічну відповідь для верифікованих ізолятів з МІК, вищими за поточні граничні значення резистентності, ізоляти слід реєструвати як стійкі.

³Чутливість стафілококів до карбапенемів прогнозується з огляду на дані чутливості до цефокситину.

⁴Граничні значення стосуються тільки менінгіту.

⁵Визначені на основі даних ФК/ФД і не залежать від розподілу МІК окремих видів; призначені для використання стосовно лише видів, які не мають специфічних граничних значень. Граничні значення, не пов'язані з видами мікроорганізмів, базуються на таких дозуваннях граничні значення EUCAST 1000 мг тричі на день (введені внутрішньовенно протягом 30 хвилин) визначено найнижчу дозу. 2 гр тричі на день було прийнято для визначення I/R граничних значень для тяжких інфекцій.

⁶Чутливість стрептококів групи А, В, С і G до β-лактамів походить з чутливості пеніциліну.

„–” Проведення аналізу щодо визначення чутливості не рекомендується, оскільки вид є поганою мішенню для проведення лікування лікарським засобом. Штами мікроорганізмів можуть бути визнані резистентними без попереднього тестування.

Поширеність набутої резистентності може змінюватися географічно та у часі для окремих видів, тому бажано спиратися на місцеву інформацію щодо резистентності мікроорганізмів, особливо при лікуванні тяжких інфекцій. У разі необхідності, коли рівень поширеності резистентності мікроорганізмів на місцевому рівні є таким, що користь від застосування лікарського засобу, принаймні 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*⁶

Staphylococcus aureus (метицилін чутливий)⁷

Staphylococcus species (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

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

Грамнегативні анаероби

Bacteroides caccae

Група *Bacteroides fragilis*

Prevotella bivia

Prevotella disiens

Види, для яких набута резистентність може бути проблемою

Грампозитивні аероби

Enterococcus faecium^{6,8}

Грамнегативні аероби

Acinetobacter species

Burkholderia cepacia

Pseudomonas aeruginosa

За своєю природою резистентні мікроорганізми

Грамнегативні аероби

Stenotrophomonas maltophilia

Legionella species

Інші мікроорганізми

Chlamydophila pneumoniae

Chlamydophila psittaci

Coxiella burnetii

Mycoplasma pneumoniae

⁶Види, які виявили природну проміжну чутливість.

⁷Усі метицилін-резистентні стафілококи є резистентними до меропенему.

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

Сап та меліюдоз

Застосування меропенему людиною базується на інформації щодо чутливості *in vitro* *B. Mallei* та *B. pseudomallei* і на обмежених даних щодо застосування людьми. Лікарі повинні звернутися до національних та/або міжнародних узгоджених експертних висновків відносно лікування сапу і меліюдозу

Фармакокінетика.

Відомо, що 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_{max} 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_{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 спостерігалось.

Повідомлялося, що при введенні меропенему у дозі 1000 мг кожні 8 годин після проведення хірургічної операції з приводу інтраабдомінальних інфекцій, були виявлені значення показників C_{max} і періоду напіввиведення, які відповідають показникам у здорових добровольців, але об'єм розподілу (27 л) більший.

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 (ДПП-I) людини порівняно з імipенемом, і потреби в одночасному застосуванні інгібітора ДПП-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 становить лише близько 2 % 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 рази 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 добровольцями (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 у пацієнтів з кліренсом, що був під час проведення гемодіалізу приблизно в 4 рази вищий, ніж у пацієнтів з анурією.

Печінкова недостатність

Відомо, що у пацієнтів з алкогольним цирозом печінки відсутній вплив захворювання печінки на фармакокінетику меропенему після застосування повторних доз препарату.

Дорослі пацієнти

Повідомлялося, що при дослідженні фармакокінетики не виявлено значних фармакокінетичних відмінностей порівняно зі здоровими добровольцями з аналогічною функцією нирок. Популяційна модель, розроблена на основі даних пацієнтів з інтраабдомінальною інфекцією або пневмонією, показала залежність основного об'єму від маси тіла, кліренсу креатиніну і віку.

Діти

Відомо, що дослідження фармакокінетики у немовлят і дітей з інфекцією при застосуванні препарату у дозах 10, 20 і 40 мг/кг продемонстрували значення C_{max} 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/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 існує значна міжіндивідуальна варіабельність показників.

Відомо, що 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 % відносно до *P. aeruginosa* у 95 % новонароджених, які народилися передчасно, і у 91 % доношених новонароджених.

Пацієнти літнього віку

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

Фармацевтичні характеристики.

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

Несумісність.

Меропенем не слід змішувати або додавати до інших лікарських засобів.

Термін придатності. 2 роки.

Рекомендується застосовувати свіжоприготовлені розчини меропенему для внутрішньовенних ін'єкцій та інфузій. Час між приготуванням відновленого розчину та закінченням внутрішньовенної ін'єкції або інфузії не має перевищувати 1 години.

Розчин меропенему не слід заморожувати.

Під час приготування розчину слід застосовувати стандартні асептичні методики.

Усі флакони призначено лише для одноразового застосування.

Умови зберігання.

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

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

Скляні флакони, закриті гумовою пробкою та запечатані алюмінієвим обтискним ковпачком, по 500 мг, по 1000 мг. По 1 або 10 флаконів у картонній упаковці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Заявник.

Алвоген ППКо С.ар.л

Місцезнаходження.

5, Rue Хайєнхафф, L-1736, Зеннінгерберг, Люксембург

Виробник.

Хоспіра ЮК Лімітед.

Місцезнаходження.

Квінсвей, Лімінгтон Спа, Уорвікшир CV 31 3RW, Велика Британія.