

## **Состав**

*действующее вещество:* меропенем;

кожный флакон содержит меропенема тригидрат в количестве, соответствующем меропенему 1000 мг;

*вспомогательное вещество:* натрия безводный карбонат.

## **Лекарственная форма**

Порошок для инъекций.

*Основные физико-химические свойства:* порошок белого до светло-желтого цвета.

## **Фармакотерапевтическая группа**

Противомикробные средства для системного применения. Остальные β-лактамы антибиотики. Карбапенемы. Меропенем. Код АТХ J01DH02.

## **Фармакодинамика**

Меропенем оказывает бактерицидное действие путем ингибирования синтеза стенок бактериальных клеток у грамположительных и грамотрицательных бактерий путем связывания с белками крови, связывающими пенициллин (РВР).

Как и для других бета-лактамы антибактериальных средств, показатели времени, при которых концентрации меропенема превышали минимальные ингибирующие концентрации (МИС) ( $T > \text{МИС}$ ), указывали на высокую степень корреляции с эффективностью. На доклинических моделях меропенем продемонстрировал активность при концентрациях в плазме крови, превышающих МИС для инфицирующих микроорганизмов примерно на 40% интервала дозирования. Это целевое значение не было установлено клинически.

Бактериальная резистентность к меропенему может возникнуть в результате: (1) – снижение проницаемости наружной мембраны грамотрицательных бактерий (в связи со снижением продуцирования порынов); (2) – снижение родства с целевыми РВР; (3) – повышение экспрессии компонентов эффлюксного насоса и (4) – продуцирование бета-лактамаз, которые могут гидролизовать карбапенемы.

В Европейском Союзе были зарегистрированы очаги инфекции, вызванные бактериями, устойчивыми к карбапенемам.

Перекрестная резистентность между меропенемом и лекарственными средствами, относящимися к классам хинолонов, аминогликозидов, макролидов и тетрациклинов, с учетом целевых микроорганизмов отсутствует. Тем не менее, бактерии могут проявлять резистентность более чем к одному классу антибактериальных препаратов в случае, когда вовлеченный в действие механизм включает непроницаемость мембраны клеток и/или присутствие эффлюксного (-ых) насоса (насосов).

Предельные значения МИС, определенные в ходе клинических исследований Европейским комитетом по определению чувствительности к противомикробным препаратам (EUCAST), приведены ниже.

Микроорганизм	Чувствительный (S), (мг/л)	Резистентный (R), (мг/л)
Enterobacteriaceae	≤ 2	> 8
Виды Pseudomonas	≤ 2	> 8
Виды Acinetobacter	≤ 2	> 8
Streptococcus, групи A, B, C, G	Примечание 6	Примечание 6
Streptococcus pneumoniae 1	≤ 2	> 2
Другие стрептококки 2	≤ 2	> 2
Виды Enterococcus	-	-
Виды Staphylococcus	примечание 3	примечание 3
Haemophilus influenzae 1,2 та Moraxella catarrhalis 2	≤ 2	> 2
Neisseria meningitidis 2,4	≤ 0,25	> 0,25
Грамположительные анаэробы, кроме Clostridium difficile	≤ 2	> 8
Грамотрицательные анаэробы	≤ 2	> 8
Listeria monocytogenes	≤ 0,25	> 0,25
Предельные значения, не связанные с видами микроорганизмов 5	≤ 2	> 8

1 Предельные значения меропенема для Streptococcus pneumoniae и Haemophilus influenzae при менингите составляют 0,25 мг/л (чувствительные) и 1 мг/л (резистентные).

2 Штаммы микроорганизмов со значениями МИС выше граничных значений S/R являются очень редкими или о них в настоящее время не сообщали. Анализы по идентификации и противомикробной чувствительности по отношению к любому такому изоляту необходимо повторить, и если результат подтверждается, изолят направлять в экспертную лабораторию. До тех пор, пока есть данные о клиническом ответе для верифицированных изолятов с МИС выше текущих граничных значений резистентности (отмечено курсивом), изоляты следует регистрировать как устойчивые.

3 Чувствительность стафилококков к карбапенемам прогнозируется исходя из данных чувствительности к цефокситину.

4 Предельные значения относятся только к менингиту.

5 Предельные значения, не связанные с видами микроорганизмов, были определены в основном исходя из данных ФК/ФД и не зависят от распределения МИС отдельных видов. Они предназначены для использования по отношению к видам, не указанным в таблице и сносках. Предельные значения, не связанные с видами, основаны на следующих дозах: предельные значения EUCAST применяют до меропенема по 1000 мг 3 раза в сутки внутривенно в течение 30 минут в качестве самой низкой дозы. Рассматривались дозы по 2 г 3 раза в сутки при тяжелых инфекциях и промежуточных/резистентных предельных значениях.

6 Бета-лактаманная чувствительность стрептококковых групп А, В, С и G прогнозируется исходя из чувствительности к пенициллину.

«-» Проведение анализа по определению чувствительности не рекомендуется, поскольку вид является плохой мишенью для проведения лечения лекарственным средством. Изоляты могут быть определены как резистентные без предварительного тестирования.

Распространенность приобретенной резистентности может изменяться географически и во времени для отдельных видов, поэтому желательно опираться на местную информацию о резистентности микроорганизмов, особенно при лечении тяжелых инфекций. В случае необходимости, когда уровень распространенности резистентности микроорганизмов на местном уровне таков, что польза от применения лекарственного средства, по крайней мере по отношению к некоторым видам инфекций, вызывает сомнения, следует обратиться за консультацией к эксперту.

Ниже перечисляются патогенные микроорганизмы исходя из клинического опыта и терапевтических протоколов лечения заболеваний.

## Обычно чувствительные виды

### Грамположительные аэробы

*Enterococcus faecalis* 7

*Staphylococcus aureus* (метициллинчувствительный) 8

Виды *Staphylococcus* (метициллинчувствительный), в том числе *Staphylococcus epidermidis*

*Streptococcus agalactiae* (группа В)

Группа *Streptococcus milleri* (*S. anginosus*, *S. constellatus* и *S. intermedius*)

*Streptococcus pneumoniae*

*Streptococcus pyogenes* (группа А)

### Грамотрицательные аэробы

*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*

### Грамположительные анаэробы

*Clostridium perfringens*

*Peptoniphilus asaccharolyticus*

Виды *Peptostreptococcus* (в том числе *P. micros*, *P. anaerobius*, *P. magnus*)

Грамнегативные анаэробы

*Bacteroides caccae*

Группа *Bacteroides fragilis*

*Prevotella bivia*

*Prevotella disiens*

Виды, для которых приобретенная резистентность может быть проблемой

Грамположительные аэробы

*Enterococcus faecium* 7,9

Грамнегативные аэробы

Виды *Acinetobacter Burkholderia cepacia*

*Pseudomonas aeruginosa*

По своей природе резистентные микроорганизмы

Грамнегативные аэробы

*Stenotrophomonas maltophilia*

Виды *Legionella*

Другие микроорганизмы

*Chlamydophila pneumoniae*

*Chlamydophila psittaci*

*Coxiella burnetii*

*Mycoplasma pneumoniae*

7 Виды, обнаружившие естественную промежуточную чувствительность.

8 Все метициллинрезистентные стафилококки являются резистентными к меропенему.

9 Показатель резистентности > 50% в одной или нескольких странах ЕС.

Сап и мелиоидоз: использование меропенема у людей основано на данных чувствительности к *B. mallei* и *B. pseudomallei* in vitro и на ограниченных данных у людей. Врачи должны опираться на национальные и/или международные консенсусные документы, касающиеся лечения сапа и мелиоидоза.

### **Фармакокинетика**

У здоровых людей средний период полувыведения из плазмы крови составляет примерно 1 час; средний объем распределения составляет примерно 0,25 л/кг (11-27 л); средний клиренс составляет 287 мл/мин при применении препарата в дозе 250 мг, со снижением клиренса до 205 мл/мин при применении препарата в дозе 2 г. При применении препарата в дозах 500, 1000 и 2000 мг, которые вводили в виде инфузии в течение 30 минут, средние значения  $C_{max}$  соответственно составляют примерно 23, 49 и 115 мкг/мл; соответствующие значения AUC составляли 39,3, 62,3 и 153 мкг×ч/мл. После проведения инфузии в течение 5 минут значение  $C_{max}$  составляет 52 и 112 мкг/мл при введении препарата в дозах 500 и 1000 мг соответственно. При введении нескольких доз препарата каждые 8 ч пациентам с нормальной функцией почек накопление меропенема не наблюдалось.

В ходе проведения исследования с участием 12 пациентов, которым вводили меропенем в дозе 1000 мг каждые 8 часов после проведения хирургической операции по поводу интраабдоминальных инфекций, были выявлены значения показателей  $C_{max}$  и периода полувыведения, соответствующие показателям здоровых людей, но больший объем распределения (27 л).

### Распределение

Среднее значение связывания меропенема с белками плазмы крови составляло около 2% и не зависело от концентрации препарата. После быстрого введения препарата (5 минут или менее) фармакокинетика является биэкспоненциальной, но это гораздо менее очевидно после 30-минутной инфузии. Было обнаружено, что меропенем хорошо проникает в некоторые жидкости и ткани организма, включая легкие, бронхиальный секрет, желчь, спинномозговую жидкость, ткани половых органов женщины, кожу, фасции, мышцы и перитонеальные экссудаты.

### Метаболизм

Меропенем метаболизируется путем гидролиза бета-лактамного кольца, образуя микробиологически неактивный метаболит. В условиях *in vitro* меропенем демонстрирует пониженную восприимчивость к гидролизу под действием дегидропептидазы-I (ДГП-I) человека по сравнению с имипенемом и необходимости одновременного применения ингибитора ДГП-I нет.

### Выведение

Меропенем в первую очередь выводится в неизменном виде почками; около 70% (50-75%) дозы препарата выводится в неизменном виде в течение 12 часов. Еще 28% выделяется в виде микробиологически неактивного метаболита. Выведение с калом составляет лишь около 2% от дозы. Измеренный почечный клиренс и эффект пробенецида показывают, что меропенем подвергается как фильтрации, так и канальцевой секреции.

### Почечная недостаточность

Нарушение функции почек обуславливает появление высоких показателей AUC в плазме крови и более длительный период полувыведения для меропенема. Наблюдалось увеличение показателей AUC в 2,4 раза у пациентов с умеренным нарушением функции почек (клиренс креатинина (КК) 33-74 мл/мин), в 5 раз - у пациентов с тяжелым нарушением функции почек (КК 4-23 мл/мин) и в 10 раз - у пациентов, находящихся на гемодиализе (КК <2 мл/мин) по сравнению со здоровыми лицами (КК >80 мл/мин). Показатели AUC микробиологически неактивного метаболита с открытым кольцом значительно повышались у пациентов с нарушением функции почек. Коррекция дозы препарата рекомендуется пациентам с умеренным и тяжелым нарушением функции почек (см. «Способ применения и дозы»).

Меропенем выводится путем гемодиализа с клиренсом, который был во время проведения гемодиализа примерно в 4 раза выше, чем у пациентов с анурией.

### Печеночная недостаточность

Исследование с участием пациентов с алкогольным циррозом печени показывает отсутствие влияния заболевания печени на фармакокинетику меропенема после повторных доз препарата.

### Взрослые пациенты

Исследования фармакокинетики, проведенные с участием пациентов, не выявили значительных фармакокинетических отличий по сравнению со здоровыми лицами с аналогичной функцией почек. Популяционная модель, разработанная на основе данных 79 пациентов с интраабдоминальной инфекцией

или пневмонией, показала зависимость основного объема массы тела, клиренса креатинина и возраста.

## Дети

Исследования фармакокинетики у младенцев и детей с инфекцией при применении препарата в дозах 10, 20 и 40 мг/кг продемонстрировали приближающиеся значения  $C_{max}$  к значениям, выявленным у взрослых после применения препарата в дозах 500, 1000 и 2000 мг соответственно. В ходе проведения сравнения были выявлены фармакокинетические характеристики между дозами препарата и периодами полувыведения, подобные наблюдавшимся у взрослых, у всех, кроме самых молодых пациентов (<6 месяцев  $t_{1/2}$  1,6 час). Средние значения клиренса меропенема составляли 5,8 мл/мин/кг (6-12 лет), 6,2 мл/мин/кг (2-5 лет), 5,3 мл/мин/кг (6-23 месяца) и 4,3 мл/мин/кг (2-5 месяцев). Приблизительно 60% дозы выводится с мочой в течение 12 часов в виде меропенема и еще 12% в виде метаболита. Концентрации меропенема в спинномозговой жидкости у детей с менингитом составляют примерно 20% от одновременно выявленных уровней препарата в плазме крови, хотя имеет место значительная межиндивидуальная вариабельность показателей.

Фармакокинетика меропенема у новорожденных, которым применяли антибактериальное лечение, продемонстрировала высший клиренс у таких новорожденных, возраст которых больше рождения или с большим гестационным возрастом с общим средним периодом полувыведения 2,9 часа. Моделирование процесса по Монте Карло с учетом популяционной ФК-модели показало, что при режиме дозирования 20 мг/кг каждые 8 часов было достигнуто  $T > MIC$  60 % по отношению к *P. aeruginosa* у 95 % родившихся преждевременно новорожденных и у 91 % доношенных новорожденных.

## Пациенты пожилого возраста

Исследования фармакокинетики у здоровых лиц пожилого возраста (65-80 лет) показали снижение клиренса плазмы крови, коррелирующее со снижением клиренса креатинина, связанным с возрастом, а также незначительное снижение почечного клиренса. Коррекция дозы препарата не требуется пожилым пациентам, за исключением случаев умеренного и тяжелого нарушения функции почек.

## **Показания**

Эксипенем показан для лечения таких инфекций у взрослых и детей в возрасте от 3 месяцев:



- пневмонии, в том числе негоспитальной и госпитальной пневмонии;
- бронхолегочных инфекций при муковисцидозе;
- осложненных инфекций мочевыводящих путей;
- осложненных интраабдоминальных инфекций;
- инфекций во время родов и послеродовых инфекций;
- осложненных инфекций кожи и мягких тканей;
- острого бактериального менингита.

Эксипенем можно применять для лечения пациентов с нейтропенией и лихорадкой при подозрении на то, что она вызвана бактериальной инфекцией.

Лечение пациентов с бактериемией, которая связана или может быть связана с любой из указанных выше инфекций.

Следует учитывать официальные рекомендации по соответствующему применению антибактериальных препаратов.

### **Противопоказания**

Повышенная чувствительность к действующему веществу или любому из вспомогательных веществ препарата.

Повышенная чувствительность к любому другому антибактериальному средству группы карбапенемов.

Тяжелая повышенная чувствительность (например, анафилактические реакции, тяжелые реакции со стороны кожи) к любому другому типу бета-лактамного антибактериального средства (например пенициллинов или цефалоспоринов).

### **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий**

Исследования по взаимодействию с другими лекарственными средствами, кроме пробенецида, не проводили.

Пробенецид конкурирует с меропенемом по активному канальцевому выведению и таким образом ингибирует почечную экскрецию меропенема, что приводит к увеличению периода полувыведения и повышению концентрации меропенема в плазме крови. Следует проявлять осторожность при одновременном применении пробенецида с меропенемом.

Потенциальное влияние Эксипенема на связывание с белками других препаратов или метаболизм не изучали. Однако связывание с белками крови настолько незначительно, что взаимодействия с другими соединениями с учетом этого

механизма не ожидается.

При одновременном применении с карбапенемами было зарегистрировано снижение уровней вальпроевой кислоты в крови, в результате чего снижение уровней вальпроевой кислоты примерно за 2 дня составило 60-100%. Из-за быстрого начала действия и степени снижения одновременное применение вальпроевой кислоты/вальпроата натрия/вальпромида и карбапенемов считается неподдающимся корректировке, поэтому следует избегать такого взаимодействия (см. раздел «Особенности применения»).

### Пероральные антикоагулянты

Одновременное применение антибиотиков с варфарином может усиливать его антикоагулянтный эффект. Было зарегистрировано много сообщений о повышении антикоагулянтного эффекта пероральных антикоагулянтных препаратов, в том числе варфарина, у пациентов, одновременно получающих антибактериальные препараты. Риск может изменяться в зависимости от вида основной инфекции, возраста и общего состояния пациента, таким образом, вклад антибактериальных препаратов в повышение уровней МНО (международного нормализованного отношения) оценить трудно. Рекомендуется проводить частый контроль уровней МНО в течение и сразу после одновременного применения антибиотиков с пероральным антикоагулянтом.

### Дети

Все исследования лекарственных взаимодействий проводились только у взрослых.

### **Особенности применения**

При выборе меропенема как средства лечения следует учитывать целесообразность применения антибактериального средства группы карбапенемов, учитывая такие факторы как тяжесть инфекции, распространенность резистентности к другим соответствующим антибактериальным средствам, а также риск выбора препарата в отношении бактерий, устойчивых к карбапенемам.

### Резистентность к Enterobacteriaceae, Pseudomonas aeruginosa и Acinetobacter

В Европейском Союзе резистентность к пенемам Enterobacteriaceae, Pseudomonas aeruginosa и Acinetobacter варьируется. При назначении препарата рекомендуется учитывать местную резистентность бактерий к пенемам.

### Реакции гиперчувствительности

Как и при применении других бета-лактамовых антибиотиков, сообщали о случаях серьезных, иногда с летальным исходом, реакций повышенной чувствительности (см. разделы «Противопоказания» и «Побочные реакции»).

Пациенты, у которых в анамнезе зарегистрированы случаи повышенной чувствительности к карбапенемам, пенициллинам или другим бета-лактамовым антибиотикам, могут также иметь повышенную чувствительность к меропенему. Перед началом терапии меропенемом следует провести тщательный опрос относительно предварительных реакций повышенной чувствительности к бета-лактамовым антибиотикам.

При возникновении тяжелой аллергической реакции применение препарата следует прекратить и принять соответствующие меры.

#### Колит, связанный с применением антибиотиков

При применении практически всех антибактериальных препаратов, в том числе меропенема, были зарегистрированы случаи колита, связанного с применением антибиотиков, и случаи псевдомембранозного колита, степень тяжести которых может варьировать от легкой до представляющей угрозу жизни. Поэтому важно принять во внимание возможность такого диагноза у пациентов, у которых во время или после применения меропенема возникла диарея (см. «Побочные реакции»). Следует рассмотреть вопрос о прекращении лечения меропенемом и применении специфического лечения, направленного против *Clostridium difficile*. Не следует назначать лекарственные средства, подавляющие перистальтику кишечника.

#### Судороги

Во время лечения карбапенемами, в том числе меропенемом, редко сообщали о судорогах (см. раздел «Побочные реакции»).

#### Контроль функции печени

В связи с риском развития печеночной токсичности (нарушение функции печени с холестазом и цитолизом) при лечении меропенемом следует тщательно контролировать печеночные функции (см. раздел Побочные реакции).

Применение препарата пациентам с заболеваниями печени: во время лечения меропенемом у пациентов с уже существующими заболеваниями печени следует тщательно контролировать функции печени. Корректировка дозы препарата не требуется (см. «Способ применения и дозы»). Сероконверсия прямого антиглобулинового теста (реакция Кумбса)

Лечение меропенемом может привести к возникновению положительной прямой/косвенной реакции Кумбса.

Одновременное применение меропенема и вальпроевой кислоты/вальпроата натрия/вальпромида не рекомендуется (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Экспипенем содержит около 2,0 мэкв или 4,0 мэкв натрия на 500 мг или 1 г дозы препарата соответственно, что необходимо учитывать при назначении препарата пациентам, находящимся на диете с контролируемым содержанием натрия.

### **Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами**

Исследование влияния препарата на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами не проводилось.

При управлении автотранспортом или работе с другими механизмами рекомендуется соблюдать особую осторожность, учитывая возможность развития головных болей, парестезий или судорог, о которых сообщали при применении меропенема.

### **Применение в период беременности или кормления грудью**

#### *Беременность*

Данные по применению меропенема беременным женщинам отсутствуют или их количество ограничено.

Исследования на животных не выявили прямых или опосредованных эффектов репродуктивной токсичности. В качестве меры пресечения желательно избегать применения меропенема в период беременности.

#### *Кормление грудью*

Небольшое количество меропенема проникает в грудное молоко человека. Меропенем можно применять в период кормления грудью только в тех случаях, когда ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для ребенка.

### **Способ применения и дозы**

#### Дозировка

Нижеследующие таблицы содержат общие рекомендации по дозировке лекарственного средства.

Доза меропенема и длительность лечения зависят от вида возбудителя болезни, тяжести заболевания и ответа на лечение.

Эксипенем при применении в дозе до 2 г трижды в сутки у взрослых и детей с массой тела более 50 кг и в дозе до 40 мг/кг трижды в сутки у детей может быть особенно предпочтительным при лечении некоторых видов инфекций, вызванных менее чувствительными видами бактерий (например, виды Enterobacteriaceae, Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter) или при очень тяжелых инфекциях.

Необходимо соблюдать дополнительные рекомендации по дозировке при лечении пациентов с почечной недостаточностью (см. ниже).

*Рекомендуемые дозы для взрослых и детей с массой тела более 50 кг*

Инфекция	Одноразовая доза для введения каждые 8 часов
Пневмония, в том числе госпитальная и госпитальная пневмония.	500 мг или 1 г
Бронхолегочные инфекции при муковисцидозе	2 г
Осложненные инфекции мочевыводящих путей	500 мг или 1 г
Осложненные интраабдоминальные инфекции	500 мг или 1 г
Инфекции во время родов и послеродовые инфекции	500 мг или 1 г
Осложненные инфекции кожи и мягких тканей	500 мг или 1 г
Острый бактериальный менингит	2 г
Лечение пациентов с фебрильной нейтропенией	1 г

Эксипенем обычно следует применять в виде внутривенной инфузии продолжительностью от 15 до 30 минут.

Кроме того, дозы препарата до 1 г можно вводить в виде в/в болюсной инъекции в течение примерно 5 минут. Данные по безопасности, подтверждающие

введение взрослым в дозе 2 г в виде внутривенной болюсной инъекции, ограничены.

### *Нарушение функции почек*

*Рекомендуемые дозы препарата для взрослых и детей с массой тела более 50 кг, если клиренс креатинина у пациентов составляет менее 51 мл/мин*

Клиренс креатинина (мл/мин)	Одноразовая доза (см. Таблицу 1)	Частота
26–50	полная одноразовая доза	каждые 12 часов
10–25	половина однократной дозы	каждые 12 часов
<10	половина однократной дозы	каждые 24 часа

Данные, подтверждающие применение указанных в Таблице 2 доз препарата, откорректированных на единицу дозы 2 г, ограничены.

Меропенем выводится с помощью гемодиализа и гемофильтрации, поэтому необходимую дозу следует вводить после завершения процедуры гемодиализа.

Рекомендаций по установленной дозе препарата для пациентов, получающих перитонеальный диализ, нет.

### *Нарушение функции печени*

Для пациентов с нарушением функции печени корректировка дозы препарата не требуется (см. раздел «Особенности применения»).

### *Дозировка для пациентов пожилого возраста*

Для пациентов пожилого возраста с нормальной функцией почек или со значениями клиренса креатинина выше 50 мл/мин корректировка дозы не требуется.

### *Дети до 3 месяцев*

Нет данных о безопасности и эффективности меропенема у детей до 3 месяцев, и оптимальный режим дозирования не установлен. Существуют ограниченные фармакокинетические данные, обосновывающие применение дозы меропенема 20 мг/кг каждые 8 часов (см. раздел Фармакокинетика).

*Рекомендуемые дозы препарата для детей от 3 месяцев до 11 лет и с массой тела до 50 кг.*

Инфекция	Одноразовая доза для введения каждые 8 часов
Пневмония, в том числе госпитальная и госпитальная пневмония.	10 или 20 мг/кг массы тела
Бронхолегочные инфекции при муковисцидозе	40 мг/кг массы тела
Осложненные инфекции мочевыводящих путей	10 или 20 мг/кг массы тела
Осложненные интраабдоминальные инфекции	10 или 20 мг/кг массы тела
Осложненные инфекции кожи и мягких тканей	10 или 20 мг/кг массы тела
Острый бактериальный менингит	40 мг/кг массы тела
Лечение пациентов с фебрильной нейтропенией	20 мг/кг массы тела

*Дети с массой тела более 50 кг*

Следует применять дозу как для взрослых пациентов.

Опыта применения препарата для детей с нарушением функции почек нет.

#### Способ применения

Эксипенем обычно следует применять в виде внутривенной инфузии продолжительностью от 15 до 30 минут. Кроме того, дозы меропенема до 20 мг/кг могут быть введены в виде в/в болюсной инъекции в течение примерно 5 минут. Данные по безопасности, подтверждающие введение детям препарата в дозе 40 мг/кг в виде в/в болюсной инъекции, ограничены.

#### Проведение внутривенной болюсной инъекции

Раствор для болюсной инъекции следует готовить растворением лекарственного средства Эксипенем в воде для инъекций до получения концентрации 50 мг/мл.

Химическая и физическая стабильность приготовленного раствора для болюсной инъекции была продемонстрирована в течение 3 ч при температуре до 25 °С или 12 ч в холодильнике (2-8 °С).

С микробиологической точки зрения, если метод открытия/восстановления/разведения не исключает риск микробиологического загрязнения, лекарственное средство необходимо использовать немедленно.

Если лекарственное средство не использовано, следует тщательно контролировать срок и условия его хранения приготовленного раствора.

### Проведение внутривенной инфузии

Раствор для инфузии следует готовить путем растворения лекарственного средства Эксипенем в 0,9% растворе натрия хлорида для инфузий или в 5% растворе глюкозы (декстрозы) для инфузий до получения концентрации 1-20 мг/мл.

Химическая и физическая стабильность приготовленного раствора для инфузии с использованием 0,9% раствора натрия хлорида была продемонстрирована в течение 3 ч при температуре 25 °С или в течение 24 ч в холодильнике (2-8 °С). С микробиологической точки зрения, лекарственное средство необходимо использовать немедленно. Если лекарственное средство не использовано, следует тщательно контролировать срок и условия его хранения приготовленного раствора.

Приготовленный с 5% раствором глюкозы (декстрозы) раствор Эксипенема следует использовать немедленно.

Не следует замораживать приготовленные растворы.

### **Дети**

Препарат применять детям от 3 месяцев.

### **Передозировка**

Относительная передозировка возможна у пациентов с нарушением функции почек, если доза не корректируется, как описано в разделе «Способ применения и дозы». Опыт постмаркетингового применения препарата ограничен. Поэтому, если после передозировки возникают нежелательные реакции, они согласуются с профилем указанных побочных реакций, описанных в разделе «Побочные реакции» и, как правило, легкие по тяжести проявлений и проходят после отмены препарата или снижения его дозы. Следует рассмотреть необходимость симптоматического лечения.

У лиц с нормальной функцией почек происходит быстрое выведение препарата почками.



Гемодиализ выводит меропенем и его метаболиты из организма.

## **Побочные реакции**

В ходе обзора данных 4872 из 5026 пациентов по влиянию лечения меропенемом наиболее частыми нежелательными реакциями, связанными с применением меропенема, были диарея (2,3%), сыпь (1,4%), тошнота/рвота (1,4%) и воспаление в месте введения инъекции (1,1%). Наиболее часто нежелательными, связанными с применением меропенема явлениями со стороны лабораторных показателей, о которых сообщалось, были тромбоцитоз (1,6%) и повышение уровней печеночных ферментов (1,5-4,3%).

В нижеприведенной таблице все побочные реакции указаны по классу системы органов и частоте: очень часто ( $\geq 1/10$ ); часто (от  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); нечасто (от  $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ); редко (от  $\geq 1/10000$  до  $< 1/1000$ ); очень редко ( $< 1/10000$ ); частота неизвестна (нельзя оценить исходя из имеющихся данных). В пределах каждой группы частот побочные реакции указаны в порядке убывания проявлений.

Инфекции и инвазии – нечасто: оральная и вагинальная кандидоз.

Со стороны крови и лимфатической системы – часто: тромбоцитемия; нечасто: эозинофилия, тромбоцитопения, лейкопения, нейтропения, агранулоцитоз, гемолитическая анемия.

Со стороны иммунной системы – нечасто ангионевротический отек, анафилактическая реакция (см. разделы «Противопоказания» и «Особенности применения»).

Со стороны нервной системы – часто: головная боль; нечасто: парестезии; редко: судороги (см. раздел «Особенности применения»).

Со стороны желудочно-кишечного тракта – часто: диарея, рвота, тошнота, боль в животе; нечасто: колит, ассоциированный с применением антибиотиков (см. раздел «Особенности применения»).

Со стороны печени и желчевыводящих путей – часто: повышение уровней трансаминаз, повышение уровней щелочной фосфатазы в крови, повышение уровней лактатдегидрогеназы в крови; нечасто: повышение уровней билирубина в крови.

Со стороны кожи и подкожной ткани – часто: сыпь, зуд; нечасто: крапивница, токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, мультиформная эритема; частота неизвестна: медикаментозная аллергия с

эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром).

Со стороны почек и мочевыводящих путей – нечасто: повышение уровня креатинина в крови, повышение уровня мочевины в крови.

Общие расстройства и состояния в месте введения препарата - часто: воспаление, боль; редко: тромбоз, боль в месте инъекции.

Нет никаких данных, свидетельствующих об увеличении риска побочных явлений у детей на основании ограниченного количества доступных данных. Все полученные сообщения отвечали побочным реакциям, наблюдаемым у взрослых пациентов.

*Сообщения про подозреваемые побочные реакции*

Сообщения про подозреваемые побочные реакции после регистрации лекарственного средства имеет важное значение. Это обеспечивает постоянный мониторинг соотношения польза/риск лекарственного средства. Медицинским работникам следует отчитываться о любых подозреваемых побочных реакциях согласно законодательству.

### **Срок годности**

3 года.

Восстановленный раствор следует применять не позднее часа с момента приготовления.

### **Условия хранения**

Хранить при температуре не выше 30 °С в оригинальной упаковке. Не замораживать. Хранить в недоступном для детей месте.

При приготовлении раствора следует применять стандартные асептические методики.

Встряхивать приготовленный раствор перед применением.

Все флаконы предназначены только для одноразового использования.

### **Упаковка**

По одному флакону в картонной коробке.

### **Категория отпуска**

По рецепту.

**Производитель**

Эксир Фармасьютикал Компани.

**Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности**

2-й км Ринг Роуд, Боруджерд 69189, Иран.

**Источник инструкции**

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).