

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату

ЕКСИПЕНЕМ
(EXIPENEM)

Склад:

діюча речовина: меропенем;

кожний флакон містить меропенему тригідрат у кількості, що відповідає меропенему 1000 мг.

допоміжна речовина: натрію карбонат безводний.

Лікарська форма. Порошок для розчину для ін'єкцій.

Фармакотерапевтична група. Протимікробні засоби для системного застосування. Інші β-лактамі антибіотики. Карбапенеми. Меропенем.
Код АТС J01D H02.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування інфекцій, спричинених чутливими до меропенему бактеріями:

- пневмонії, включаючи госпітальну;
- інфекції сечовивідних шляхів;
- інтраабдомінальні інфекції;
- гінекологічні інфекції, такі як ендометрит;
- інфекції шкіри та м'яких тканин;
- менінгіт;
- септицемія;
- емпірична терапія при підозрі на бактеріальну інфекцію у дорослих хворих із фебрильною нейтропенією, як монотерапія або в комбінації з антивірусними чи протигрибковими препаратами.

Доведено ефективність меропенему як при самостійному застосуванні, так і в комбінації з іншими протимікробними засобами при лікуванні полімікробних інфекцій.

Внутрішньовенне введення меропенему ефективне у пацієнтів з кістозним фіброзом та хронічними інфекціями нижніх дихальних шляхів, як монотерапія або у комбінації з іншими протимікробними засобами.

Противоказання.

Підвищена чутливість до препарату.

Дитячий вік до 3 місяців.

Порушення функції печінки та нирок у дітей.

Спосіб застосування та дози.

Дорослі

Дозування та тривалість терапії визначають залежно від типу, тяжкості інфекції та стану пацієнта.

Рекомендована добова доза становить:

Для лікування пневмонії, інфекцій сечовивідних шляхів, гінекологічних інфекцій, таких як ендометрит, інфекцій шкіри та м'яких тканин – 500 мг *Ексіпенему* кожні 8 годин.

Для лікування госпітальних пневмоній, перитоніту, підозрюваних інфекцій у пацієнтів з нейтропенією, септицемією – 1000 мг *Ексіпенему* кожні 8 годин.

При кістозному фіброзі рекомендована доза становить 2 г кожні 8 годин.

При менінгіті рекомендована доза становить 2 г кожні 8 годин.

Як і у випадку з іншими антибіотиками, слід бути особливо обережними при застосуванні меропенему як монотерапії тяжкохворим пацієнтам з відомою або підозрюваною інфекцією *Pseudomonas aeruginosa* нижніх дихальних шляхів.

Під час лікування інфекції *Pseudomonas aeruginosa* слід регулярно проводити тест на чутливість.

Схема дозування для дорослих пацієнтів з недостатністю ниркової функції.

У пацієнтів з кліренсом креатиніну нижче 51 мл/хв дозу слід знизити за зазначеною нижче схемою:

Кліренс креатиніну (мл/хв)	Доза (на основі одиниць доз 500 мг, 1 г, 2 г)	Частота
26-50	одна одиниця дози	кожні 12 годин
10-25	половина одиниці дози	кожні 12 годин
< 10	половина одиниці дози	кожні 24 години

Меропенем виводиться за допомогою гемодіалізу; якщо необхідно тривале лікування *Ексіпенемом*, рекомендовано вводити одиницю дози (залежно від типу та тяжкості інфекції) наприкінці процедури гемодіалізу, щоб відновити терапевтично ефективні плазмові концентрації.

Не існує досвіду застосування меропенему у пацієнтів, що перебувають на перитонеальному діалізі.

Дозування у пацієнтів з печінковою недостатністю

Для пацієнтів з печінковою недостатністю коригування дози не потрібне.

Пацієнти літнього віку

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

Діти

Для дітей віком від 3 місяців до 12 років рекомендована доза становить 10-20 мг/кг кожні 8 годин залежно від типу та тяжкості інфекції, чутливості патогену та стану пацієнта.

Дітям з масою тіла більше 50 кг слід застосовувати дозу для дорослих.

Дітям віком від 4 років до 18 років з кістозним фіброзом, а також для лікування загострення хронічних інфекцій нижніх дихальних шляхів застосовують дози в межах 25-40 мг/кг кожні 8 годин. При менінгіті рекомендована доза становить 40 мг/кг кожні 8 годин.

Спосіб застосування

Струшувати приготований розчин перед застосуванням.

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

Ексіпенем 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. Приготовлений розчин прозорий та безбарвний або блідо-жовтого кольору.

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

Ексіпенем сумісний з такими рідинами для інфузій:

0,9 % розчин натрію хлориду;

5 % або 10 % розчин глюкози;

5 % розчин глюкози з 0,02 % натрію бікарбонатом;

5 % розчин глюкози з 0,9 % натрію хлоридом;
 5 % розчин глюкози з 0.225 % розчином натрію хлориду;
 5 % розчин глюкози з 0,15 % розчином калію хлориду;
 2,5 % або 10 % розчин манітолу.

Побічні реакції.

Побічні реакції рідко потребують припинення лікування. Про серйозні побічні реакції повідомлялося дуже рідко.

Для оцінки частоти виникнення небажаних явищ застосовували такі критерії: часто ($\geq 1\%$, $< 10\%$), рідко ($\geq 0,1\%$, $< 1\%$) та дуже рідко ($\geq 0,01\%$, $< 0,1\%$).

Часто	З боку крові	Тромбоцитемія
	З боку нервової системи	Головний біль
	З боку травної системи	Нудота, блювання, діарея, біль у черевній порожнині
	Гепатобіліарні розлади	Підвищення концентрацій трансаміназ, лужної фосфатази, лактатдегідрогенази в сироватці
	З боку шкіри та підшкірної тканини	Висип, свербіж
	Загальні розлади та стан місця введення	Запалення, біль
Рідко	З боку крові	Еозинофілія, тромбоцитопенія
	Гепатобіліарні розлади	Підвищення концентрації білірубіну
Дуже рідко	З боку нервової системи	Судоми
Частота не встановлена	З боку крові	Лейкопенія, нейтропенія, агранулоцитоз, гемолітична анемія
	З боку імунної системи	Ангіоневротичний набряк, прояви анафілаксії
	З боку нервової системи	Парестезія
	З боку травної системи	Псевдомембранозні коліти
	З боку шкіри та підшкірної тканини	Кропив'янки, синдром Стівенса-Джонсона, мультиформна еритема, токсичний епідермальний некроліз
	Загальні розлади та стан місця введення	Тромбофлебіт, оральний та вагінальний кандидоз

Передозування.

Обмежений постмаркетинговий досвід показує, що побічні ефекти після передозування відповідають характеристикам побічних реакцій, які описані в розділі "Побічна дія". Лікування симптоматичне; гемодіаліз.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Меропенем не слід застосовувати в період вагітності та годування груддю, за винятком випадків, коли очікувана користь для матері перевищує потенційний ризик для плода або немовляти.

У кожному випадку препарат слід застосовувати під безпосереднім наглядом лікаря. Меропенем виявляється в грудному молоці тварин у дуже низьких концентраціях.

Діти.

Препарат не застосовують дітям віком до 3 місяців та дітям з порушеннями функції печінки і нирок.

Досвід застосування дітям з нейтропенією або первинним чи вторинним імунодефіцитом відсутній.

Особливості застосування.

Існує перехресна алергенність між іншими карбапенемами та бета-лактамними антибіотиками, пеніцилінами та цефалоспоринами. Перед початком терапії меропенемом слід провести ретельне опитування щодо попередніх реакцій гіперчутливості на бета-лактамні антибіотики та застосовувати препарат з обережністю пацієнтам з такими випадками в анамнезі. При виникненні алергічної реакції на меропенем застосування препарату слід припинити та вдатися до відповідних заходів.

Застосовуючи меропенем пацієнтам із захворюванням печінки, слід ретельно стежити за рівнями трансаміназ та білірубіну.

Як і у випадку з іншими протимікробними препаратами, можлива поява надлишкової кількості нечутливих до антибіотика мікроорганізмів, тому кожний пацієнт має перебувати під наглядом тривалий час.

Застосування для лікування інфекцій, спричинених стафілококами, резистентними до метициліну, не рекомендується.

Як і у випадку з практично всіма антибіотиками, під час лікування меропенемом рідко повідомлялося про псевдомембранозний коліт, ступінь тяжкості якого може варіювати від легкого до такого, що становить загрозу життю. Тому антибіотики слід призначати з обережністю особам із шлунково-кишковими скаргами в анамнезі, особливо колітом.

Важливо зважати на можливість діагнозу псевдомембранозний коліт у пацієнтів, у яких виникла діарея під час застосування меропенему. Хоча дослідження вказують на те, що токсин, який виробляється *Clostridium difficile*, є однією з основних причин коліту, що пов'язаного з антибіотиками, інші причини слід також брати до уваги.

Слід бути обережними, застосовуючи меропенем разом з потенційно нефротоксичними препаратами.

Один флакон препарату містить 91 мг натрію, що слід враховувати, якщо пацієнт знаходиться на дієті з контролем вмісту натрію.

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

Дані відсутні, проте не очікується впливу *Ексіпенему* на здатність керувати автомобілем або працювати з механізмами.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Необхідно бути обережними, призначаючи меропенем одночасно з потенційно токсичними для нирок ліками.

Пробенецид конкурує з меропенемом щодо тубулярного виведення і, таким чином, пригнічує ренальну секрецію, що призводить до подовження періоду напіврозпаду та підвищення концентрації меропенему в плазмі. Оскільки сила і тривалість дії меропенему, введеного без пробенециду, ідентичні, не рекомендується вводити пробенецид і меропенем одночасно.

Потенційний вплив меропенему на зв'язування білків іншими препаратами або їх метаболізм не вивчався.

Меропенем може зменшити сироваткові концентрації вальпроєвої кислоти. У деяких пацієнтів ці рівні можуть досягти субтерапевтичних.

Меропенем призначали одночасно з іншими лікарськими засобами без жодної небажаної фармакологічної взаємодії (крім пробенециду, про який згадано вище).

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Меропенем є карбапенемовим антибіотиком для парентерального застосування, відносно стабільним до впливу людської дигідропептидази-1 (DHP-1), тому не потребує додавання інгібітора DHP-1.

Меропенем чинить бактерицидну дію шляхом втручання у життєво важливий синтез стінок бактеріальної клітини. Легкість, з якою він проникає у стінки бактеріальної клітини, високий рівень стабільності до всіх серинових бета-лактамаз та виражена спорідненість з білками, що зв'язують пеніцилін (PBP), пояснюють сильну бактерицидну дію меропенему проти широкого спектра аеробних та анаеробних бактерій. Мінімальні бактерицидні концентрації (МВС) зазвичай є такими ж, як і мінімальні інгібуючі концентрації (МІС). Для 76% бактерій співвідношення МВС : МІС становило 2 або менше. Меропенем є стабільним у тестах на чутливість, а ці тести можна проводити за допомогою звичайних рутинних методів. Тести *in vitro* показують, що меропенем діє синергічно з різними антибіотиками. Як було продемонстровано *in vitro* та *in vivo*, меропенем має постантибіотичний ефект.

Спираючись на фармакокінетику та співвідношення клінічних та мікробіологічних результатів щодо діаметра зони та мінімальних інгібуючих концентрацій (МІС) для мікроорганізмів, рекомендується єдиний комплекс критеріїв чутливості до меропенему.

Категоризація	Метод оцінки	
	Діаметр зони (мм)	Критичні точки МІС (мг/мл)
Чутливість	≥ 14	≤ 4
Проміжний рівень	12 - 13	8
Резистентність	≤ 11	≥ 16

Антибактеріальний спектр меропенему *in vitro* включає більшість клінічно значущих грам-позитивних та грамнегативних, аеробних та анаеробних штамів бактерій, як зазначено нижче.

Грампозитивні аероби:

Bacillus spp., *Corynebacterium diphtheriae*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus liquifaciens*, *Enterococcus avium*, *Listeria monocytogenes*, *Lactobacillus spp.*, *Nocardia asteroides*, *Staphylococcus aureus* (позитивні та негативні до пеніцилінази), *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Staphylococcus capitis*, *Staphylococcus cohnii*, *Staphylococcus xylosus*, *Staphylococcus warneri*, *Staphylococcus hominis*, *Staphylococcus simulans*, *Staphylococcus intermedius*, *Staphylococcus sciuri*, *Staphylococcus lugdunensis*, *Streptococcus pneumoniae* (чутливі та резистентні до пеніциліну), *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus equi*, *Streptococcus bovis*, *Streptococcus mitis*, *Streptococcus mitior*, *Streptococcus milleri*, *Streptococcus sanguis*, *Streptococcus viridans*, *Streptococcus salivarius*, *Streptococcus morbillorum*, *Streptococcus Group G*, *Streptococcus Group F*, *Rhodococcus equi*.

Грамнегативні аероби:

Achromobacter xylosoxidans, *Acinetobacter anitratus*, *Acinetobacter lwoffii*, *Acinetobacter baumannii*, *Aeromonas hydrophila*, *Aeromonas sobria*, *Aeromonas caviae*, *Alcaligenes faecalis*, *Bordetella bronchiseptica*, *Brucella melitensis*, *Campylobacter coli*, *Campylobacter jejuni*,

Citrobacter freundii, *Citrobacter diversus*, *Citrobacter koseri*, *Citrobacter amalonaticus*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter (Pantoea) agglomerans*, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter sakazakii*, *Escherichia coli*, *Escherichia hermannii*, *Gardnerella vaginalis*, *Haemophilus influenzae* (включаючи позитивні до бета-лактамази та резистентні до ампіциліну штами), *Haemophilus parainfluenzae*, *Haemophilus ducreyi*, *Helicobacter pylori*, *Neisseria meningitidis*, *Neisseria gonorrhoeae* (включаючи позитивні до бета-лактамаз, резистентні до пеніциліну та резистентні до спектиноміцину штами), *Hafnia alvei*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella aerogenes*, *Klebsiella ozaenae*, *Klebsiella oxytoca*, *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*, *Morganella morganii*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Proteus penneri*, *Providencia rettgeri*, *Providencia stuartii*, *Providencia alcalifaciens*, *Pasteurella multocida*, *Plesiomonas shigelloides*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas putida*, *Pseudomonas alcaligenes*, *Burkholderia (Pseudomonas) cepacia*, *Pseudomonas fluorescens*, *Pseudomonas stutzeri*, *Pseudomonas pseudomallei*, *Pseudomonas acidovorans*, *Salmonella spp.*, включаючи *Salmonella enteritidis/typhi*, *Serratia marcescens*, *Serratia liquefaciens*, *Serratia rubidaea*, *Shigella sonnei*, *Shigella flexneri*, *Shigella boydii*, *Shigella dysenteriae*, *Vibrio cholerae*, *Vibrio parahaemolyticus*, *Vibrio vulnificus*, *Yersinia enterocolitica*.

Анаеробні бактерії:

Actinomyces odontolyticus, *Actinomyces meyeri*, *Bacteroides-Prevotella-Porphynomonas spp.*, *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides vulgatus*, *Bacteroides variabilis*, *Bacteroides pneumosintes*, *Bacteroides coagulans*, *Bacteroides uniformis*, *Bacteroides distasonis*, *Bacteroides ovatus*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bacteroides eggerthii*, *Bacteroides capsillois*, *Prevotella buccalis*, *Prevotella corporis*, *Bacteroides gracilis*, *Prevotella melaninogenica*, *Prevotella intermedia*, *Prevotella bivia*, *Prevotella splanchnicus*, *Prevotella oralis*, *Prevotella disiens*, *Prevotella rumenicola*, *Bacteroides ureolyticus*, *Prevotella oris*, *Prevotella buccae*, *Prevotella denticola*, *Bacteroides levii*, *Porphyromonas asaccharolytica*, *Bifidobacterium spp.*, *Bilophila wadsworthia*, *Clostridium perfringens*, *Clostridium bifermentalis*, *Clostridium ramosum*, *Clostridium sporogenes*, *Clostridium cadaveris*, *Clostridium sordellii*, *Clostridium butyricum*, *Clostridium clostridiiformis*, *Clostridium innocuum*, *Clostridium subterminale*, *Clostridium tertium*, *Eubacterium lentum*, *Eubacterium aerofaciens*, *Fusobacterium mortiferum*, *Fusobacterium necrophorum*, *Fusobacterium nucleatum*, *Fusobacterium varium*, *Mobiluncus curtisii*, *Mobiluncus mulieris*, *Peptostreptococcus anaerobius*, *Peptostreptococcus micros*, *Peptostreptococcus saccharolyticus*, *Peptococcus saccharolyticus*, *Peptostreptococcus asaccharolyticus*, *Peptostreptococcus magnus*, *Peptostreptococcus prevotii*, *Propionibacterium acnes*, *Propionibacterium aidum*, *Propionibacterium granulosum*.

Stenotrophomonas maltophilia, *Enterococcus faecium* та стафілококи, резистентні до метициліну, як було виявлено, є резистентними до меропенему.

Фармакокінетика.

Внутрішньовенна інфузія протягом 30 хв одноразової дози меропенему у здорових добровольців призводить до пікових плазмових концентрацій, що становлять приблизно 11 мкг/мл для дози 250 мг, 23 мкг/мл – для дози 500 мг та 49 мкг/мл для дози 1 г.

Проте не існує абсолютної фармакокінетичної пропорційності між введеною дозою та показниками максимальної концентрації в плазмі (C_{max}) і площею під кривою «концентрація-час» (AUC). Крім того, спостерігалось зниження плазмового кліренсу з 287 до 205 мл/мм для доз у межах 250 мг – 2 г.

Внутрішньовенна болюсна ін'єкція меропенему протягом 5 хв у здорових добровольців призводить до пікових плазмових концентрацій, що становлять приблизно 52 мкг/мл для дози 500 мг та 112 мкг/мл – для дози 1 г.

Внутрішньовенні інфузії по 1 г протягом 2, 3 та 5 хв порівнювали у тристоронньому перехресному дослідженні. Ці тривалості інфузії призводили до пікових плазмових концентрацій, що становили 110, 91 та 94 мкг/мл відповідно.

Після в/в введення дози 500 мг рівні меропенему в плазмі знижуються до величин 1 мкг/мл або менше через 6 годин після введення.

При багаторазовому застосуванні з інтервалом 8 годин у пацієнтів з нормальною функцією нирок накопичення меропенему не відбувається.

У суб'єктів з нормальною функцією нирок період напіввиведення меропенему становить приблизно 1 годину.

Зв'язування меропенему з протеїнами плазми дорівнює приблизно 2 %.

Приблизно 70 % введеної дози виводиться у вигляді незміненого меропенему з сечею за 12 годин, після чого спостерігається незначне подальше виведення з сечею. Концентрації меропенему в сечі, що перевищують 10 мкг/мл, зберігаються аж до 5 годин після введення дози 500 мг. Накопичення меропенему в плазмі або сечі у добровольців з нормальною функцією нирок у разі введення дози 500 мг кожні 8 годин або 1 г кожні 6 годин не спостерігалось.

Єдиний метаболіт меропенему є мікробіологічно неактивним.

Меропенем добре проникає у більшість тканин та рідин організму, включаючи цереброспінальну рідину у пацієнтів з бактеріальним менінгітом, досягаючи концентрацій, що перевищують рівень, потрібний для інгібування більшості бактерій.

Дослідження, проведені у дітей, показали, що фармакокінетика меропенему у дітей є такою ж, як у дорослих. Період напіввиведення меропенему у дітей віком до 2 років дорівнював 1,5-2,3 години, а фармакокінетика була лінійною в межах доз 10-40 мг/кг.

Фармакокінетичні дослідження у пацієнтів з нирковою недостатністю показали, що плазмовий кліренс меропенему співвідноситься з кліренсом креатиніну. Пацієнтам з нирковою недостатністю потрібно коригувати дози.

Фармакокінетичні дослідження в осіб літнього віку показали зниження плазмового кліренсу меропенему, що співвідноситься з віковим зниженням кліренсу креатиніну.

Фармакокінетичні дослідження у пацієнтів із захворюванням печінки не показали впливу захворювання печінки на фармакокінетику меропенему.

Фармацевтичні характеристики.

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

Несумісність.

Ексипенем не слід змішувати або додавати до інших лікарських засобів.

Термін придатності.

2 роки.

Відновлений розчин слід застосувати не пізніше ніж за годину з моменту приготування.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 30 °С в оригінальній упаковці. Не заморожувати. Зберігати в недоступному для дітей місці.

Під час приготування розчину слід застосовувати стандартні асептичні методики.

Струшувати приготований розчин перед застосуванням.

Усі флакони призначено лише для одноразового застосування.

Упаковка.

По одному флакону у картонній коробці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

Ексір Фармасьютикал Компані, Іран / Exir Pharmaceutical Company, Iran.

Місцезнаходження.

2-ий км Рінг Роуд, Боруджерд 69189, Іран / 2nd km Ring Road, Boroujerd 69189, Iran