

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування препарату

ПАНЛАКТАМ (PANLAKTAM)

Склад:

діюча речовина: меропенем

1 флакон містить меропенему тригідрату у перерахуванні на меропенем безводний 500 мг або 1000 мг;

допоміжна речовина: натрію карбонат безводний.

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

Фармакотерапевтична група.

Протимікробні засоби для системного застосування. β -лактамі антибіотики. Карбапенеми.

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 із фебрильною нейтропенією, монотерапія або у комбінації з антивірусними або протигрибковими препаратами.

Панлактаму застосовують у вигляді монотерапії або у складі комбінованого лікування з іншими протимікробними засобами при лікуванні полімікробних інфекцій (наприклад, кістозний фіброз, хронічні інфекції нижніх дихальних шляхів).

Протипоказання.

Гіперчутливість до меропенему.

Спосіб застосування та дози.

Перед початком застосування лікарського засобу необхідно зробити шкірну пробу на чутливість та переносимість.

Дорослі.

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

Рекомендована добова доза становить:

- при лікуванні пневмонії, інфекцій сечовивідних шляхів, гінекологічних інфекцій, таких як ендометрит, інфекцій шкіри та м'яких тканин – 500 мг Панлактаму кожні 8 годин;
- при лікуванні госпітальних пневмоній, перитоніту, при підозрі на бактеріальну інфекцію у пацієнтів з нейтропенією, септицемією – 1 г Панлактаму 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 Панлактаму як монотерапії тяжкохворим пацієнтам з відомою або підозрюваною інфекцією *Pseudomonas aeruginosa* нижніх дихальних шляхів.

При лікуванні інфекції *Pseudomonas aeruginosa* слід регулярно проводити тест на чутливість.

Схема дозування для дорослих пацієнтів з недостатністю ниркової функції.

Для пацієнтів з кліренсом креатиніну менше 51 мл/хв дозу слід знизити за зазначеною нижче схемою.

Таблиця 1.

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 необхідне тривале лікування Панлактамом, рекомендовано вводити одиницю дози (залежно від типу та тяжкості інфекції) наприкінці процедури гемодіалізу, щоб відновити терапевтично ефективні плазмові концентрації.

Немає досвіду застосування Панлактаму пацієнтам, які перебувають на перитонеальному діалізі.

Дозування 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/хвилини коригування дози не потрібне.

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 мікробів та стану пацієнта. Дітям з масою тіла більше 50 кг слід застосовувати дозу як для дорослих.

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

Спосіб застосування.

Перед застосуванням приготований розчин необхідно струшувати.

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

Панлактам для застосування внутрішньовенно болюсно слід розчинити у стерильній воді для ін'єкцій (20 мл на 1 г меропенему), внаслідок чого отримують концентрацію 50 мг/мл. Приготований розчин прозорий та безбарвний або світло-жовтого кольору.

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

Панлактам 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.

Панлактам, як правило, добре переноситься. Побічні реакції рідко потребують припинення лікування. Про серйозні побічні реакції повідомлялося дуже рідко. Для оцінки частоти виникнення небажаних явищ застосовували такі критерії: поширені ($\geq 1\%$, $< 10\%$), непоширені ($\geq 0,1\%$, $< 1\%$) та дуже рідко поширені ($\geq 0,01\%$, $< 0,1\%$).

Таблиця 2.

Поширені ($\geq 1\%$, $< 10\%$)	З боку кровоносної та лімфатичної систем	Тромбоцитемія
	З боку нервової системи	Головний біль

	З боку травної системи	Нудота, блювання, діарея, біль у животі, підвищення концентрацій трансаміназ, лужної фосфатази, лактатдегідрогенази в сироватці
	З боку шкіри та підшкірної тканини	Висипання, свербіж
	Загальні розлади та стан місця введення	Запалення, біль
Непоширені ($\geq 0,1\%$, $< 1\%$)	З боку кровоносної та лімфатичної систем	Еозинофілія, тромбоцитопенія
	Гепатобіліарні розлади	Підвищення концентрації білірубину
Дуже рідко поширені ($\geq 0,01\%$, $< 0,1\%$)	З боку нервової системи	Судоми
Частота не встановлена	З боку системи кровообігу та лімфатичної системи	Лейкопенія, нейтропенія, агранулоцитоз, гемолітична анемія
	З боку імунної системи	Ангіоневротичний набряк, прояви анафілаксії
	З боку нервової системи	Парестезія
	З боку травної системи	Псевдомембранозний коліт
	З боку шкіри та підшкірної тканини	Кропив'янка, синдром Стівенса-Джонсона, мультиформна еритема, токсичний епідермальний некроліз
	Загальні розлади та стан місця введення	Тромбофлебіт, оральний та вагінальний кандидоз

Передозування.

Побічні ефекти після передозування відповідають характеристикам побічних реакцій, які описані в розділі «Побічні реакції». Лікування симптоматичне/гемодіаліз.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Панлактам не слід застосовувати у період вагітності та годування груддю, за винятком випадків, коли очікувана користь для матері перевищує потенційний ризик для плода або дитини. У кожному випадку препарат слід застосовувати під безпосереднім наглядом лікаря. На період лікування слід утримуватись від годування груддю.

Діти. Препарат не застосовують дітям віком до 3 місяців та дітям з порушеннями функції печінки і нирок. Немає досвіду застосування дітям з нейтропенією або первинним чи вторинним імунodefіцитом.

Особливості застосування.

Існує перехресна алергенність між іншими карбапенемами та бета-лактамами антибіотиками, пеніцилінами та цефалоспоринами. Перед початком терапії Панлактамом слід провести ретельне опитування щодо попередніх реакцій гіперчутливості на бета-лактамі антибіотики та застосовувати препарат з обережністю пацієнтам з такими випадками в анамнезі. При виникненні алергічної реакції на Панлактам застосування препарату слід припинити та вдатися до відповідних заходів. При застосуванні Панлактаму слід ретельно стежити за рівнями трансаміназ та білірубину у пацієнтів із захворюванням печінки.

Як і у випадку з іншими протимікробними препаратами, можливий надлишковий ріст нечутливих до антибіотика мікроорганізмів, тому кожний пацієнт має перебувати під наглядом тривалий час.

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

При лікуванні Панлактамом рідко повідомлялося про псевдомембранозний коліт, ступінь тяжкості якого може варіювати від легкого до такого, що становить загрозу для життя. Тому антибіотики слід призначати з обережністю особам зі шлунково-кишковими захворюваннями в анамнезі, особливо колітом.

Важливо зважати на можливість діагнозу псевдомембранозного коліту у пацієнтів, у яких виникла діарея при застосуванні Панлактаму. Хоча дослідження вказують на те, що токсин, який виробляється *Clostridium difficile*, є однією з основних причин коліту, що пов'язаний із застосуванням антибіотиків, інші причини слід також брати до уваги.

Слід бути обережними при застосуванні Панлактаму одночасно з потенційно нефротоксичними препаратами.

Pseudomonas aeruginosa. Рекомендується періодично проводити тести на чутливість при лікуванні інфекції, викликаній *Pseudomonas aeruginosa*.

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

Немає даних, проте впливу Панлактаму на здатність керувати автомобілем або працювати з механізмами не очікується.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій

Необхідно бути обережним при призначенні Панлактаму одночасно з потенційно токсичними для нирок препаратами.

Пробенецид конкурує з Панлактамом щодо тубулярного виведення і, таким чином, пригнічує ренальну секрецію, що призводить до подовження періоду напіврозпаду та підвищення концентрації меропенему у плазмі. Одночасне введення пробенециду і Панлактаму не рекомендується.

Потенційний вплив Панлактаму на зв'язування білків іншими препаратами або їх метаболізм не вивчався. Панлактам може зменшити сироваткові концентрації вальпроєвої кислоти. У деяких пацієнтів ці рівні можуть досягти субтерапевтичних.

Меропенем призначався 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 стабільний до впливу людської дигідропептидази-1 (DHP-1), тому не потребує додавання інгібітору 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 (РВР), 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. Тести *in vitro* показують, що меропенем діє синергічно з різними антибіотиками.

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 значимих 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), *Staphylococci*-коагулазонегативні, включаючи *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 sorbria*, *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 capsillosis*, *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 bifermentans*, *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 avidum*, *Propionibacterium granulosum*.

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

Фармакокінетика. Після внутрішньовенного введення, залежно від дози (0,5 або 1 г) і способу введення (болюсно або краплинно), максимальне значення концентрації препарату у сироватці крові (C_{max}) становить 23 мкг/мл, 45 мкг/мл, 49 мкг/мл і 112 мкг/мл відповідно. Зв'язується з білками плазми на 2 %. Легко проникає у різні тканини і рідини організму людини (включаючи спинномозкову), бактерицидні концентрації досягаються через 0,5-1,5 години після введення. Піддається незначній біотрансформації у печінці з утворенням єдиного метаболіту (фармакологічно неактивного). Період напіввиведення препарату ($T_{1/2}$) становить 1 годину. Екскретується в основному нирками (більше 70 % виводиться у незміненому вигляді). При нирковій недостатності плазмовий кліренс меропенему прямо пропорційний ступеню зниження кліренсу креатиніну.

Фармакокінетика меропенему у дітей така ж, як у дорослих. Період напіввиведення препарату у дітей віком до 2 років приблизно 1,5-2,3 години, при цьому відзначають лінійну залежність «концентрація-доза» в діапазоні доз 10-40 мг/кг. У пацієнтів літнього віку кліренс меропенему знижується, він корелює зі зниженням кліренсу креатиніну, пов'язаного з віком.

Кліренс меропенему у пацієнтів з нирковою недостатністю пов'язаний з кліренсом креатиніну. Тому хворим з підвищеним кліренсом креатиніну необхідна корекція дози препарату. Фармакокінетика меропенему у пацієнтів із захворюванням печінки не змінюється.

Фармацевтичні характеристики.

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

Несумісність.

Панлактаму не можна змішувати або додавати до інших лікарських засобів.

Термін придатності.

2 роки з дати виготовлення in bulk

Приготований продукт слід застосувати негайно або зберігати за потреби згідно з умовами, наведеними у таблиці нижче.

Умови зберігання.

Зберігати в захищеному від світла місці при температурі не вище 30 °С Не заморожувати.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

Рекомендується застосовувати свіжоприготовані розчини Панлактаму для внутрішньовенних ін'єкцій та інфузій.

Таблиця 4.

Розчинник	Тривалість (годин) стабільності при температурі	
	до 25 °С	до 4 °С
Розчини (1-20 мг/мл) приготовлені з:		
0,9 % натрію хлоридом	8	48
5 % глюкозою	3	14
5 % глюкозою та 0,225 % натрію хлоридом	3	14
5 % глюкозою та 0,9 % натрію хлоридом	3	14
5 % глюкозою та 0,15 % калію хлоридом	3	14
2,5 % або 10 % розчином манітолу для внутрішньовенної інфузії	3	14
10 % глюкозою	2	8

5 % глюкозою та 0,02 % натрію бікарбонатом для внутрішньовенних інфузій	2	8
---	---	---

Розчин Панлактаму не слід заморожувати.

Під час приготування розчину слід застосовувати стандартні асептичні методики.

Струшувати приготований розчин перед застосуванням.

Усі флакони призначені лише для одноразового застосування.

Упаковка.

По 500 мг або 1000 мг у флаконах; по 1 або 10 флаконів у пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

ЗАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця».

Місцезнаходження.

Україна, 02093, м. Київ, вул. Бориспільська, 13.