ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

Меропенем-Віста

(Meropenem-Vista)

Склад:

діюча речовина: meropenem;

1 флакон містить меропенему тригідрату 570 мг, що відповідає 500 мг меропенему у перерахуванні на безводну речовину;

1 флакон містить меропенему тригідрату 1140 мг, що відповідає 1000 мг меропенему у перерахуванні на безводну речовину;

1 флакон містить меропенему тригідрату 2280 мг, що відповідає 2000 мг меропенему у перерахуванні на безводну речовину;

допоміжна речовина: натрію карбонат.

Лікарська форма. Порошок для приготування розчину для ін’єкцій.

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

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

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Меропенем чинить бактерицидну дію шляхом інгібування синтезу стінок бактеріальних клітин грампозитивних і грамнегативних бактерій шляхом зв’язування з білками крові, що зв’язують пеніцилін (PBP).

Як і в інших бета-лактамних антибактеріальних засобів, показники часу, при яких концентрація меропенему перевищувала мінімальну інгібуючу концентрацію (MIC), вказувала на високий ступінь кореляції з ефективністю. На доклінічних моделях меропенем продемонстрував активність при концентраціях у плазмі крові, що перевищували MIC для інфікуючих

мікроорганізмів приблизно на 40 % в інтервалі дозування. Це цільове значення не було встановлено клінічно.

Бактеріальна резистентність до меропенему може виникнути в результаті:

- зниження проникності зовнішньої мембрани грамнегативних бактерій (у зв'язку зі зниженням продукування поринів);

- зниження спорідненості з цільовими РВР;

- підвищення експресії компонентів ефлюксного насоса;

- продукування бета-лактамаз, які можуть гідролізувати карбапенеми.

Зареєстровано 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 у разі, коли залучений до дії механізм включає непроникність мембрани клітин та/або наявність ефлюксного (-их) насоса (-ів).

Таблиця 1

Граничні значення MIC, визначені у процесі клінічних досліджень Європейським комітетом з визначення чутливості до протимікробних препаратів (EUCAST)

Мікроорганізм	Чутливий (S), (мг/л)	Резистентний (R), (мг/л)
Enterobacteriaceae	≤ 2	> 8
Pseudomonas	≤ 2	> 8
Acinetobacter	≤ 2	> 8
Streptococcus, групи A, B, C, G	примітка 6	примітка 6
Streptococcus pneumoniae[1]	≤ 2	> 2
Інші стрептококи[2]	≤ 2	> 2
Види Enterococcus	–	–
Види Staphylococcus	примітка 3	примітка 3
Haemophilus influenzae[1,2] *та Moraxella catarrhalis*[2]	≤ 2	> 2
Neisseria meningitidis[2,4]	≤ 0,25	> 0,25
Грампозитивні анаероби, крім *Clostridium difficile*	≤ 2	> 8
Грамнегативні анаероби	≤ 2	> 8
Listeria monocytogenes	≤ 0,25	> 0,25
Граничні значення, не пов'язані з видами мікроорганізмів[5]	≤ 2	> 8

[1]Граничні значення меропенему для *Streptococcus pneumoniae* та *Haemophilus influenzae* при менінгіті становлять 0,25 мг/л (чутливі) та 1 мг/л (резистентні).

[2]Штами мікроорганізмів зі значеннями MIC, вищими за граничні значення S/R, є дуже рідкісними або про них дотепер не повідомляли. Аналізи щодо ідентифікації та протимікробної чутливості щодо будь-якого такого ізоляту необхідно повторити, у разі підтвердження результату ізолят направити до референсної лабораторії. До того часу, поки є дані про клінічну відповідь для верифікованих ізолятів з MIC, вищими за поточні граничні значення резистентності (позначено курсивом), ізоляти мають реєструватися як стійкі.

[3]Чутливість стафілококів до карбапенемів прогнозується, виходячи з даних чутливості до цефокситину.

[4]Граничні значення меропенему для *Neisseria meningitidis* стосуються тільки менінгіту.

[5]Граничні значення, не пов’язані з видами мікроорганізмів, були визначені в основному за даними фармакокінетики (ФК)/фармакодинаміки (ФД) і не залежать від розподілу MIC окремих видів. Вони призначені для використання відносно видів, не зазначених у таблиці 1 та виносках. Граничні значення, не пов’язані з видами, базуються на таких дозах: граничні значення EUCAST застосовуються до меропенему по 1000 мг 3 рази на добу внутрішньовенно протягом 30 хвилин як найнижчої дози. Розглядали дози по 2 г 3 рази на добу при тяжких інфекціях і при проміжних/резистентних граничних значеннях.

[6]Бета-лактамна чутливість стрептококових груп A, B, C і G прогнозується, виходячи з чутливості до пеніциліну.

«–» Проведення аналізу щодо визначення чутливості не рекомендується, оскільки вид є поганою мішенню для проведення лікування даним препаратом. Ізоляти можуть бути визначені як резистентні без попереднього тестування.

Поширеність набутої резистентності може змінюватися географічно та в часі для окремих видів, тому бажано враховувати 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 щодо деяких видів інфекцій, є сумнівною, слід звернутися за консультацією до експерта.

Нижче наведено патогенні мікроорганізми, визначені на основі клінічного досвіду і терапевтичних протоколів лікування захворювань.

Зазвичай чутливі види
Грампозитивні аероби
Enterococcus faecalis[7] *Staphylococcus aureus* (метицилінчутливий)[8] Види *Staphylococcus species* (метицилінчутливий), у тому числі *Staphylococcus epidermidis, Streptococcus agalactiae* (група B), група *Streptococcus milleri* (*S. anginosus, S. constellatus* та *S. intermedius*), *Streptococcus pneumoniae, Streptococcus pyogenes* (група A)
Грамнегативні аероби

Citrobacter freudii *Citrobacter koseri* *Enterobacter aerogenes* *Enterobacter cloacae* *Escherichia coli* *Haemophilus influenzae* *Klebsiella oxytoca* *Klebsiella pneumoniae* *Morganella morganii* *Neisseria meningitides* *Proteus mirabilis* *Proteus vulgaris* *Serratia marcescens*
Грампозитивні анаероби
Clostridium perfringens *Peptoniphilus asaccharolyticus* Види *Peptostreptococcus species* (у тому числі *P. micros, P. anaerobius, P. magnus)*
Грамнегативні анаероби
Bacteroides caccae Група *Bacteroides fragilis* *Prevotella bivia* *Prevotella disiens*
Види, набута резистентність яких може бути проблемою
Грампозитивні аероби
Enterococcus faecium[7,9]
Грамнегативні аероби
Види *Acinetobacter Burkholderia cepacia* *Burkholderia cepacia* *Pseudomonas aeruginosa*
За своєю природою резистентні мікроорганізми
Грамнегативні аероби
Stenotrophomonas maltophilia Види *Legionella*
Інші мікроорганізми
Chlamydophila pneumoniae *Chlamydophila psittaci* *Coxiella burnetii* *Mycoplasma pneumoniae*

[7]Види, які виявили природну проміжну чутливість.

[8]Усі метицилінрезистентні стафілококи є резистентними до меропенему.

[9]Показник резистентності > 50 % в одній або кількох країнах Європейського Союзу.

Сап і меліоїдоз: застосування меропенему у людей базується на даних чутливості до *B. mallei* і *B. pseudomallei in vitro* та на обмежених даних у людей. Лікарі повинні враховувати національні та/або міжнародні консенсусні документи, що стосуються лікування сапу і меліоїдозу.

Фармакокінетика.

У здорових добровольців середній період напіввиведення ($t_{1/2}$) з плазми крові становить приблизно 1 годину, середній об’єм розподілу – приблизно 0,25 л/кг (11–27 л), середній кліренс дорівнює 287 мл/хв при застосуванні препарату в дозі 250 мг зі зниженням кліренсу до 205

мл/хв при застосуванні препарату в дозі 2 г. При застосуванні препарату в дозах 500 мг, 1000 мг і 2000 мг, що вводилися у вигляді інфузії впродовж 30 хвилин, середні значення максимальної концентрації (C_{max}) відповідно становили приблизно 23 мкг/мл, 49 мкг/мл і 115 мкг/мл; відповідні значення площі під фармакокінетичною кривою «концентрація-час» (AUC) становили 39,3 мкг×год/мл, 62,3 мкг×год/мл і 153 мкг×год/мл. Після проведення інфузії тривалістю 5 хвилин значення C_{max} становлять 52 мкг/мл і 112 мкг/мл при введенні доз 500 мг і 1000 мг відповідно. При введенні кількох доз препарату кожні 8 годин у пацієнтів із нормальною функцією нирок накопичення меропенему не спостерігалося.

У процесі проведення дослідження з участю 12 пацієнтів, яким вводили меропенем у дозі 1000 мг кожні 8 годин після проведення хірургічної операції з приводу інтраабдомінальних інфекцій, C_{max} і $t_{1/2}$ відповідали таким у здорових добровольців, але об’єм розподілу (27 л) був більшим.

Розподіл.

Зв’язування меропенему з білками плазми крові в середньому становило приблизно 2 % і не залежало від концентрації препарату. Після швидкого введення препарату (5 хвилин або менше) фармакокінетика є біекспоненціальною, але це є набагато менше вираженим після 30-хвилинної інфузії. Було виявлено, що меропенем добре проникає у деякі рідини та тканини організму, включаючи легені, бронхіальний секрет, жовч, спинномозкову рідину, тканини статевих органів жінки, шкіру, фасції, м’язи і перитонеальні ексудати. Метаболізм.

Меропенем метаболізується шляхом гідролізу бета-лактамного кільця, утворюючи мікробіологічно неактивний метаболіт. В умовах *in vitro* меропенем демонструє знижену сприйнятливість до гідролізу під дією дегідропептидази-I (ДГП-I) у людини порівняно з іміпенемом, потреби в одночасному застосуванні інгібітора ДГП-I немає.

Виведення.

Меропенем виводиться переважно у незміненому вигляді нирками, приблизно 70 % (50-75 %) дози препарату виводиться у незміненому вигляді впродовж 12 годин. Ще 28 % виділяється у вигляді мікробіологічно неактивного метаболіту. Виведення з калом становить лише приблизно 2 % дози. Нирковий кліренс та ефект пробенециду показують, що меропенем піддається як фільтрації, так і канальцевій секреції.

Порушення функції нирок.

Порушення функції нирок зумовлюють підвищення AUC у плазмі крові та подовження $t_{1/2}$ для меропенему. Спостерігалося збільшення AUC у 2,4 раза у пацієнтів із помірними порушеннями функції нирок (кліренс креатиніну (КК) 33-74 мл/хв), у 5 разів – у пацієнтів із тяжкими порушеннями функції нирок (КК 4-23 мл/хв) і в 10 разів – у пацієнтів, які перебували на гемодіалізі (КК < 2 мл/хв), порівняно зі здоровими добровольцями (КК > 80 мл/хв). Показник AUC мікробіологічно неактивного метаболіту з відкритим кільцем також значно підвищувався у пацієнтів із порушеннями функції нирок. Корекція дози препарату рекомендується пацієнтам із помірними та тяжкими порушеннями функції нирок (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Меропенем виводиться шляхом гемодіалізу з кліренсом, який під час проведення гемодіалізу був приблизно в 4 рази вищий, ніж у пацієнтів з анурією.

Порушення функції печінки.

Дослідження з участю пацієнтів з алкогольним цирозом печінки показує відсутність впливу захворювання печінки на фармакокінетику меропенему після застосування повторних доз препарату.

Дорослі пацієнти.

Дослідження фармакокінетики, проведені з участю пацієнтів, не виявили значних фармакокінетичних відмінностей порівняно зі здоровими добровольцями з аналогічною функцією нирок. Популяційна модель, розроблена на основі даних 79 пацієнтів з інтраабдомінальною інфекцією або пневмонією, показала залежність основного об'єму від маси тіла, кліренсу креатиніну та віку пацієнта.

Діти.

Дослідження фармакокінетики у немовлят і дітей з інфекцією при застосуванні препарату в дозах 10 мг/кг, 20 мг/кг і 40 мг/кг продемонстрували значення C_{max}, що наближаються до значень, виявлених у дорослих після застосування препарату в дозах 500 мг, 1000 мг і 2000 мг відповідно. У процесі проведення порівняння була виявлена фармакокінетична залежність між дозами препарату і періодом напіввиведення, подібно до такої, що спостерігалася у дорослих, крім наймолодших пацієнтів (< 6 місяців $t_{1/2}$ становив 1,6 години). 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 зі сечею впродовж 12 годин у вигляді меропенему та ще 12 % – у вигляді метаболіту. Концентрація меропенему у спинномозковій рідині у дітей з менінгітом становить приблизно 20 % одночасно виявленого рівня препарату у плазмі крові, хоча існує значна міжіндивідуальна варіабельність показників. Фармакокінетика меропенему у новонароджених, яким застосовували антибактеріальне лікування, продемонструвала вищий кліренс у новонароджених з більшим хронологічним або гестаційним віком із загальним середнім періодом напіввиведення 2,9 години. Моделювання процесу за методом Монте-Карло з урахуванням популяційної ФК-моделі показало, що при режимі дозування 20 мг/кг кожні 8 годин було досягнуто T>MIC 60 % щодо *P. aeruginosa* у 95 % новонароджених, які народилися передчасно, і у 91 % доношених новонароджених.

Пацієнти літнього віку.

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 ненаркового кліренсу. Корекція дози препарату не потрібна пацієнтам літнього віку, за винятком випадків помірних і тяжких порушень функції нирок.

Клінічні характеристики.

Показання.

Меропенем показаний для лікування таких інфекцій у дорослих і дітей віком від 3 місяців:

- пневмонії, у тому числі негоспітальна та госпітальна пневмонії;
- бронхолегеневі інфекції при муковісцидозі;
- ускладнені інфекції сечовивідних шляхів;
- ускладнені інтраабдомінальні інфекції;
- інфекції під час пологів та післяпологові інфекції;

- ускладнені інфекції шкіри і м’яких тканин;
- гострий бактеріальний менінгіт.

Меропенем можна застосовувати для лікування пацієнтів із нейтропенією і пропасницею при підозрі на бактеріальну інфекцію.

Лікування пацієнтів із бактеріємією, яка пов’язана або може бути пов’язана з будь-якою зі зазначених вище інфекцій.

Слід розглянути питання про надання офіційної рекомендації щодо відповідного застосування антибактеріальних препаратів.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до діючої або допоміжної речовини препарату.

Підвищена чутливість до будь-якого іншого антибактеріального засобу групи карбапенемів.

Тяжка підвищена чутливість (наприклад, анафілактичні реакції, тяжкі реакції з боку шкіри) до будь-якого іншого типу бета-лактамних антибактеріальних засобів (наприклад, до пеніцилінів або цефалоспоринів).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

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

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 крові інших препаратів або метаболізм не вивчали. Проте зв’язування з білками крові настільки незначне, що взаємодії з іншими сполуками з урахуванням цього механізму можна не очікувати. При одночасному застосуванні з карбапенемами було зареєстровано зниження рівня вальпроєвої кислоти у крові, що приблизно за 2 дні становило 60–100 %. Через швидкий початок дії та ступінь зниження одночасне застосування вальпроєвої кислоти/вальпроату натрію/вальпроміду і карбапенемів вважається таким, що не піддається коригуванню, тому слід уникати такої взаємодії (див. розділ «Особливості застосування»). Пероральні антикоагулянти. Одночасне застосування антибіотиків із варфарином може збільшити його антикоагулянтний ефект. Було зареєстровано багато повідомлень про збільшення антикоагулянтного ефекту перорально застосовуваних антикоагулянтних препаратів, у тому числі варфарину, у пацієнтів, які одночасно отримували антибактеріальні препарати. Ризик може змінюватися залежно від основних інфекцій, віку та загального стану пацієнта, тому роль антибактеріальних препаратів у підвищенні рівня міжнародного нормалізованого відношення (МНВ) оцінити важко. Рекомендується проводити частий контроль рівня МНВ під час і незабаром після одночасного застосування антибіотиків із пероральним антикоагулянтом.

Діти. Усі дослідження лікарських взаємодій проводили тільки у дорослих пацієнтів.

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 *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* та *Acinetobacter.*
У Європейському Союзі резистентність до пенемів *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* і *Acinetobacter* варіюється. При призначенні препарату рекомендується враховувати місцеву резистентність цих бактерій до пенемів.

Реакції гіперчутливості

Були зареєстровані, як і при застосуванні інших бета-лактамних антибіотиків, серйозні, а іноді летальні реакції підвищеної чутливості (див. розділи «Протипоказання» та «Побічні реакції»).

Пацієнти, у яких в анамнезі зареєстровано випадки підвищеної чутливості до карбапенемів, пеніцилінів або інших бета-лактамних антибіотиків, можуть також мати підвищену чутливість до меропенему. Перед початком терапії меропенемом слід провести ретельне опитування щодо попередніх реакцій підвищеної чутливості до бета-лактамних антибіотиків.

При виникненні тяжкої алергічної реакції застосування препарату слід припинити та вдатися до відповідних заходів.

Повідомляли про виникнення тяжких шкірних реакцій у пацієнтів, які застосовували меропенем, таких як синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, лікарська реакція з еозинофілією та системними симптомами (DRESS-синдром), мультиформна еритема та гострий генералізований екзантематозний пустульоз. Якщо з’являються ознаки та симптоми, що свідчать про ці реакції, потрібно негайно відмінити меропенем і розглянути альтернативне лікування.

Коліт, пов’язаний зі застосуванням антибіотиків.

При застосуванні практично всіх антибактеріальних препаратів, у тому числі меропенему, були зареєстровані випадки коліту, пов’язаного зі застосуванням антибіотиків, і випадки псевдомембранозного коліту, ступінь тяжкості яких може варіювати від легкого до такого, що становить загрозу життю. Тому важливо бути уважними до пацієнтів, у яких під час або після застосування меропенему виникла діарея (див. розділ «Побічні реакції»). Слід розглянути питання про припинення лікування меропенемом та призначення специфічного лікування, спрямованого проти *Clostridium difficile*. Не призначати лікарські засоби, які пригнічують перистальтику кишечнику.

Судоми.

Під час лікування карбапенемами, у тому числі меропенемом, рідко повідомляли про судоми (див. розділ «Побічні реакції»).

Контроль функції печінки.

У зв’язку з ризиком розвитку печінкової токсичності (порушення функції печінки з холестазом і цитолізом) під час лікування меропенемом слід ретельно контролювати функції печінки (див. розділ «Побічні реакції»).

Застосування пацієнтам із захворюваннями печінки.

Під час лікування меропенемом у пацієнтів з уже існуючими захворюваннями печінки слід ретельно контролювати функції печінки. Коригування дози препарату не потрібне (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Сероконверсія прямого антиглобулінового тесту (реакція Кумбса).

Лікування меропенемом може спричинити позитивний результат прямого або непрямого тесту Кумбса.

Одночасне застосування меропенему і вальпроєвої кислоти/вальпроату. натрію/вальпроміду не рекомендується (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Важлива інформація про допоміжні речовини.

Лікарський засіб Меропенем-Віста містить приблизно 2,0 мЕкв, 4,0 мЕкв або 8,0 мЕкв натрію відповідно для дозування 500 мг, 1 г або 2 г в одному флаконі відповідно, що необхідно враховувати, призначаючи препарат пацієнтам, які перебувають на дієті з контрольованим вмістом натрію.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність.

Дані щодо застосування меропенему вагітним жінкам відсутні або їх кількість обмежена. Дослідження на тваринах не виявили прямих або опосередкованих ефектів репродуктивної токсичності. У якості запобіжного заходу бажано уникати застосування меропенему у період вагітності.

Період годування груддю.

Повідомляли, що невелика кількість меропенему проникає у грудне молоко людини. Меропенем можна застосовувати у період годування груддю лише у випадках, якщо очікувана користь для матері перевищує потенційний ризик для дитини.

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

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

При керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами рекомендується дотримуватися особливої обережності, враховуючи можливість розвитку головного

болю, парестезій або судом, про які повідомляли при застосуванні меропенему.

Спосіб застосування та дози.

Наведені нижче таблиці 2–4 містять загальні рекомендації щодо дозування лікарського засобу.

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

Меропенем у дозі до 2 г 3 рази на добу у дорослих та дітей з масою тіла більше 50 кг та у дозі до 40 мг/кг 3 рази на добу у дітей найкраще підходить для лікування деяких видів інфекцій, спричинених менш чутливими видами бактерій (наприклад, види *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter*), або при дуже тяжких інфекціях.

Необхідно дотримуватися додаткових рекомендацій щодо дозування при лікуванні пацієнтів із нирковою недостатністю (див. нижче).

Таблиця 2

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

Інфекція	Одноразова доза для введення кожні 8 годин
Пневмонія, у тому числі негоспітальна та госпітальна пневмонія	500 мг або 1 г
Бронхолегеневі інфекції при муковісцидозі	2 г
Ускладнені інфекції сечовивідних шляхів	500 мг або 1 г
Ускладнені інтраабдомінальні інфекції	500 мг або 1 г
Інфекції під час пологів і післяпологові інфекції	500 мг або 1 г
Ускладнені інфекції шкіри і м’яких тканин	500 мг або 1 г
Гострий бактеріальний менінгіт	2 г
Наявність у пацієнта фібрильної нейтропенії	1 г

Меропенем слід застосовувати у вигляді внутрішньовенної інфузії тривалістю від 15 до 30 хвилин.

Крім того, дози препарату до 1 г можна вводити у вигляді внутрішньовенної болюсної ін’єкції впродовж приблизно 5 хвилин. Дані з безпеки введення дорослим препарату в дозі 2 г у вигляді внутрішньовенної болюсної ін’єкції обмежені.

Порушення функції нирок.

Таблиця 3

Рекомендовані дози препарату для дорослих та дітей із масою тіла більше 50 кг,

кліренс креатиніну менше 51 мл/хв.

Кліренс креатиніну (мл/хв)	Одноразова доза (див. таблицю 2)	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 щодо застосування вказаних у таблиці 3 доз препарату, відкоригованих на одиницю дози 2 г, обмежені.

Меропенем виводиться за допомогою гемодіалізу та гемофільтрації, тому необхідну дозу препарату слід вводити після завершення процедури гемодіалізу.

Рекомендацій щодо встановленої дози препарату для пацієнтів, які отримують перитонеальний діаліз, немає.

Порушення функції печінки.

Для пацієнтів із порушеннями функції печінки коригування дози препарату не потрібне (див. розділ «Особливості застосування»).

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.

Діти віком до 3 місяців.

Немає даних про безпеку та ефективність застосування меропенему дітям віком до 3 місяців, і оптимальний режим дозування не встановлений. Існують обмежені фармакокінетичні дані, які обґрунтовують застосування дози меропенему 20 мг/кг кожні 8 годин (див. розділ «Фармакокінетика»).

Таблиця 4

Рекомендовані дози препарату для дітей віком від 3 місяців

до 11 років з масою тіла до 50 кг.

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

Досвіду застосування препарату дітям із порушеннями функції нирок немає.

Дітям з масою тіла більше 50 кг слід застосовувати дозу як для дорослих пацієнтів.
Спосіб застосування.

Меропенем 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 впродовж приблизно 5 хвилин. Дані з безпеки, що підтверджують введення дітям препарату в дозі 40 мг/кг у вигляді внутрішньовенної болюсної ін'єкції, обмежені.

Проведення внутрішньовенної болюсної ін'єкції.

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

Хімічна і фізична стабільність приготованого розчину для болюсної ін'єкції зберігалася впродовж 3 годин при кімнатній температурі до 25 °С або впродовж 12 годин при температурі 2–8 °С.

З мікробіологічної точки зору, якщо метод відкриття/відновлення/розведення не виключає ризику мікробіологічного забруднення, лікарський засіб необхідно використати негайно. Якщо лікарський засіб одразу ж не використати, за термін та умови його зберігання після приготування відповідає лікар.

Проведення внутрішньовенної інфузії.

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

Хімічна і фізична стабільність приготованого розчину для інфузії з використанням 0,9 % розчину натрію хлориду зберігалася впродовж 3 годин при кімнатній температурі до 25 °С або впродовж 24 годин при температурі 2–8 °С.

З мікробіологічної точки зору лікарський засіб необхідно використати негайно. Приготований з 5 % розчином глюкози (декстрози) розчин меропенему слід використати негайно. Не слід заморожувати приготовані розчини.

Діти.

Препарат застосовувати дітям віком від 3 місяців.

Передозування.

Відносне передозування можливе у пацієнтів із порушеннями функції нирок у разі, якщо доза препарату не коригується.

Симптоми. Обмежений досвід постмаркетингового застосування препарату вказує на те, що побічні реакції, які виникають після передозування, узгоджуються з профілем зазначених побічних реакцій і зазвичай проявляються у легкій формі та минають після відміни препарату

або зниження його дози.

Лікування. Слід розглянути необхідність симптоматичного лікування. В осіб з нормальною функцією нирок відбувається швидке виведення препарату нирками. Меропенем і його метаболіти виводяться з організму під час гемодіалізу.

Побічні реакції.

У процесі огляду даних 4872 із 5026 пацієнтів щодо впливу лікування меропенемом найчастішими побічними реакціями, пов’язаними із застосуванням меропенему, були діарея (2,3 %), висипання (1,4 %), нудота/блювання (1,4 %) та запалення у місці введення ін’єкції (1,1 %). Найчастішими побічними реакціями з боку лабораторних показників були тромбоцитоз (1,6 %) та підвищення рівня печінкових ферментів (1,5–4,3 %). У таблиці 5 всі побічні реакції зазначені за класами систем органів і частотою: дуже часто (≥ 1/10); часто (від ≥ 1/100 до < 1/10); нечасто (від ≥ 1/1000 до < 1/100); рідко (від ≥ 1/10000 до < 1/1000); дуже рідко (< 1/10000); частота невідома (не можна оцінити на основі наявних даних).

У межах кожної групи побічні реакції за частотою зазначені у порядку зменшення серйозності.

Таблиця 5

Клас системи органів	Частота	Побічна реакція
Інфекції та інвазії	нечасто	Оральний та вагінальний кандидоз.
З боку системи крові та лімфатичної системи	часто нечасто	Тромбоцитемія. Еозинофілія, тромбоцитопенія, лейкопенія, нейтропенія. Агранулоцитоз, гемолітична анемія.
З боку імунної системи	нечасто	Ангіоневротичний набряк, анафілактична реакція.
З боку нервової системи	часто нечасто Рідко	Головний біль. Парестезії. Судоми (див. розділ «Особливості застосування»).
З боку психіки	рідко	Делірій.
З боку шлунково-кишкового тракту	часто нечасто	Діарея, блювання, нудота, біль у животі. Коліт, асоційований із застосуванням антибіотиків.
З боку печінки та жовчовивідних шляхів	часто нечасто	Підвищення рівня трансаміназ, підвищення рівня лужної фосфатази у крові, підвищення рівня лактатдегідрогенази у крові. Підвищення рівня білірубіну в крові.
З боку шкіри та підшкірної тканини	часто нечасто частота невідома	Висипання, свербіж. Кропив’янка, токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса-Джонсона, мультиформна еритема. Медикаментозна алергія з еозинофілією і системними симптомами (DRESS-синдром), гострий генералізований екзантематозний пустульоз.
З боку нирок і сечовивідних шляхів	нечасто	Підвищення рівня креатиніну в крові, підвищення рівня сечовини в крові.

Загальні розлади та стан у місці введення препарату	часто нечасто	Запалення, біль. Тромбофлебіт. Біль у місці ін’єкції.

Немає ніяких даних, що свідчать про збільшення ризику побічних реакцій у дітей на підставі обмеженої кількості доступних даних. Усі отримані повідомлення відповідали побічним реакціям, спостережуваним у дорослих пацієнтів.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції.

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їх законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу до Державного експертного центру МОЗ України за посиланням: https://aisf.dec.gov.ua/

Термін придатності.

4 роки.

3 роки (для дозування 2000 мг).

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 30 °С.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С (для дозування 2000 мг). Зберігати в недоступному для дітей місці.

Рекомендується застосовувати свіжоприготовлені розчини препарату Меропенем-Віста для внутрішньовенних ін’єкцій та інфузій.

Кожен флакон призначений тільки для одноразового використання.

При приготуванні розчину і під час його застосування слід використовувати стандартні асептичні методи роботи.

Розчин слід струсити перед використанням.

Невикористаний продукт або відходи необхідно утилізувати відповідно до місцевих вимог.

Несумісність.

Меропенем-Віста не слід змішувати або додавати до інших лікарських засобів. Меропенем-Віста, який буде використовуватися для болюсних внутрішньовенних ін’єкцій, слід відновлювати у стерильній воді для ін’єкцій.

Меропенем у флаконах для внутрішньовенних інфузій можна безпосередньо відновити у 0,9 % розчині натрію хлориду або 5 % розчині глюкози для проведення інфузій.

Упаковка.

По 500 мг або 1000 мг порошку у скляних флаконах. По 1 або 10 флаконів у картонній коробці.

По 2000 мг порошку у флаконі; по 6 флаконів у картонній коробці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник. АЦС ДОБФАР С.П.А.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Нуклео Індустріале С. Атто (лок. С. Ніколо' А Тордіно), 64100, Терамо (TE), Італія.