

## ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

### МЕРОБАК

(МЕРОВАС)

#### **Склад:**

*діюча речовина:* меропенем;

1 флакон містить меропенему тригідрату 570 мг, що відповідає 500 мг меропенему безводного;

1 флакон містить меропенему тригідрату 1140 мг, що відповідає 1000 мг меропенему безводного;

*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 у грампозитивних і грамнегативних бактерій шляхом зв'язування з білками крові, що зв'язують пеніцилін (ПБП).

Показники часу, при яких концентрації меропенему перевищували мінімальні інгібуючі концентрації (МІК) ( $T > MİK$ ), вказували на високий ступінь кореляції з ефективністю. На доклінічних моделях меропенем продемонстрував активність при концентраціях у плазмі крові, що перевищували МІК для мікроорганізмів приблизно на 40 % від інтервалу дозування. Це цільове значення не було встановлено клінічно.

*Бактеріальна резистентність до меропенему.*

Бактеріальна резистентність до меропенему може виникнути у результаті: зниження проникності зовнішньої мембрани грамнегативних бактерій (у зв'язку зі зниженням

продукування поринів), зниження спорідненості з цільовими РВР, підвищення експресії компонентів ефлюксного насоса та продукування бета-лактамаз, які можуть гідролізувати карбапенеми.

У Європейському Союзі були зареєстровані вогнища інфекції, спричинені 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 випадку, коли залучений до дії механізм включає непроникність мембрани клітин та/або присутність ефлюксного(-их) насоса (насосів).

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

Мікроорганізм	Чутливий (S), (мг/л)	Резистентний (R), (мг/л)
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 2	> 8
Види <i>Pseudomonas</i>	≤ 2	> 8
Види <i>Acinetobacter</i>	≤ 2	> 8
<i>Streptococcus</i> , групи А, В, С, G	Примітка 6	Примітка 6
<i>Streptococcus pneumoniae</i> <sup>1</sup>	≤ 2	> 2
Інші стрептококи <sup>2</sup>	≤ 2	> 2
Види <i>Enterococcus</i>	-	-
Види <i>Staphylococcus</i>	Примітка 3	Примітка 3
<i>Haemophilus influenzae</i> <sup>1,2</sup> та <i>Moraxella catarrhalis</i> <sup>2</sup>	≤ 2	> 2
<i>Neisseria meningitidis</i> <sup>2,4</sup>	≤ 0,25	> 0,25
Грам-позитивні анаероби, крім <i>Clostridium difficile</i>	≤ 2	> 8
Грам-негативні анаероби	≤ 2	> 8
<i>Listeria monocytogenes</i>	≤ 0,25	> 0,25
Граничні значення, не пов'язані з видами мікроорганізмів <sup>5</sup>	≤ 2	> 8

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

<sup>2</sup>Штами мікроорганізмів зі значеннями МІК, вищими за граничні значення S/R, є дуже рідкісними або про них на цей час не повідомлялося. Аналізи щодо ідентифікації та протимікробної чутливості будь-якого такого ізоляту необхідно повторити, і якщо результат підтверджується, ізолят направляється до експертної лабораторії. До того часу, поки є дані про клінічну відповідь для верифікованих ізолятів з МІК, вищими за поточні граничні значення резистентності (позначено курсивом), ізоляти мають реєструватися як стійкі.

<sup>3</sup>Чутливість стафілококів до карбапенемів прогнозується, виходячи з даних чутливості до цефокситину.

<sup>4</sup>Граничні значення стосуються тільки менінгіту.

<sup>5</sup>Граничні значення, не пов'язані з видами мікроорганізмів, були визначені в основному,

виходячи з даних ФК/ФД, і не залежать від розподілу МІК окремих видів. Вони призначені для використання стосовно до видів, не зазначених у таблиці та виносках. Граничні значення, не пов'язані з видами, ґрунтуються на таких дозах: граничні значення EUCAST застосовуються до меропенему по 1000 мг 3 рази на добу внутрішньовенно протягом 30 хвилин як найнижчої дози. Розглядалися дози по 2 г

3 рази на добу при тяжких інфекціях і при проміжних/резистентних граничних значеннях.

<sup>6</sup> Бета-лактамна чутливість стрептококових груп А, В, С і G прогнозується, виходячи з чутливості до пеніциліну.

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

Поширеність набутої резистентності для окремих видів може змінюватися географічно та у часі, тому бажано спиратися на місцеву інформацію стосовно 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, викликає сумніви, слід звернутися за консультацією до експерта.

Нижче перераховано патогенні мікроорганізми, виходячи з клінічного досвіду і терапевтичних протоколів лікування захворювань.

#### Зазвичай чутливі види

Грампозитивні аероби

*Enterococcus faecalis*<sup>7</sup>

*Staphylococcus aureus* (чутливий до метициліну)<sup>8</sup>

Види *Staphylococcus* (чутливий до метициліну), у тому числі *Staphylococcus epidermidis*

*Streptococcus agalactiae* (група В)

Група *Streptococcus milleri* (*S. anginosus*, *S. constellatus* та *S. intermedius*)

*Streptococcus pneumoniae*

*Streptococcus pyogenes* (група А)

Грамнегативні аероби

*Citrobacter freundii*

*Citrobacter koseri*

*Enterobacter aerogenes*

*Enterobacter cloacae*

*Escherichia coli*

*Haemophilus influenzae*

*Klebsiella oxytoca*

*Klebsiella pneumoniae*

*Morganella morganii*

*Neisseria meningitidis*

*Proteus mirabilis*

*Proteus vulgaris*

*Serratia marcescens*

Грампозитивні анаероби

*Clostridium perfringens*

*Peptoniphilus asaccharolyticus*

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

Грамнегативні анаероби

*Bacteroides caccae*

Група *Bacteroides fragilis*

*Prevotella bivia*

*Prevotella disiens*

Види, які можуть набувати резистентності

Грампозитивні аероби

*Enterococcus faecium*<sup>7,9</sup>

Грамнегативні аероби

Види *Acinetobacter Burkholderia cepacia*

*Pseudomonas aeruginosa*

Резистентні мікроорганізми

Грамнегативні аероби

*Stenotrophomonas maltophilia*

Види *Legionella*

Інші мікроорганізми

*Chlamydophila pneumoniae*

*Chlamydophila psittaci*

*Coxiella burnetii*

*Mycoplasma pneumoniae*

<sup>7</sup>Види, які виявили природну проміжну чутливість.

<sup>8</sup>Усі метицилін резистентні стафілококи є резистентними до меропенему.

<sup>9</sup>Показник резистентності > 50 % в одній або кількох країнах ЄС.

Сап і меліоїдоз: використання меропенему для лікування людей ґрунтується на даних чутливості до *B. mallei* і *B. pseudomallei in vitro* і на обмежених даних щодо застосування людям. Лікарі повинні спиратися на національні та/або міжнародні консенсусні документи, що стосуються лікування сапу і меліоїдозу.

*Фармакокінетика.*

У здорових людей середній період напіввиведення з плазми крові становить приблизно 1 годину; середній об'єм розподілу становить приблизно 0,25 л/кг (11–27 л); середній кліренс становить 287 мл/хв при застосуванні препарату у дозі 250 мг, зі зниженням кліренсу до 205 мл/хв при застосуванні препарату у дозі 2 г. При застосуванні препарату у дозах 500, 1000 і 2000 мг, що вводили у вигляді інфузії протягом 30 хвилин, середні значення  $C_{max}$  відповідно становили приблизно 23, 49 і 115 мкг/мл; відповідні значення AUC становили 39,3, 62,3 і 153 мкг×год/мл. Після проведення інфузії протягом 5 хвилин значення  $C_{max}$  становили 52 і 112 мкг/мл при введенні препарату у дозах 500 і 1000 мг відповідно. При введенні кількох доз препарату кожні 8 годин пацієнтам з нормальною функцією нирок накопичення меропенему не спостерігалось.

У ході проведення дослідження з участю 12 пацієнтів, яким вводили меропенем у дозі 1000 мг кожні 8 годин після проведення хірургічної операції з приводу інтраабдомінальних інфекцій, були виявлені значення  $C_{max}$  і періоду напіввиведення, які відповідають показникам здорових людей, але більший об'єм розподілу (27 л).

Розподіл

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

Метаболізм

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

## Виведення

Меропенем у першу чергу виводиться у незміненому вигляді нирками; близько 70 %

(50–75 %) дози препарату виводиться у незміненому вигляді протягом 12 годин. Ще 28 % виділяється у вигляді мікробіологічно неактивного метаболіту. Виведення з калом становить лише близько 2 % від дози. Вимірний нирковий кліренс та ефект пробенециду показують, що меропенем піддається як фільтрації, так і канальцевій секреції.

## Ниркова недостатність

Порушення функції нирок зумовлює появу високих показників AUC у плазмі крові і триваліший період напіввиведення меропенему. Спостерігалось збільшення показників AUC у 2,4 раза у пацієнтів з помірним порушенням функції нирок (кліренс креатиніну (КК) 33–74 мл/хв), у 5 разів – у пацієнтів з тяжким порушенням функції нирок (КК 4–23 мл/хв) і в 10 разів – у пацієнтів, які перебувають на гемодіалізі (КК < 2 мл/хв) порівняно зі здоровими особами (КК > 80 мл/хв). Показники AUC мікробіологічно неактивного метаболіту з відкритим кільцем також значно підвищувалися у пацієнтів з порушенням функції нирок. Корекція дози препарату рекомендується пацієнтам з помірним та тяжким порушенням функції нирок (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

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

## Печінкова недостатність

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 особами 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 і віку.

## Діти

Дослідження фармакокінетики у немовлят і дітей з інфекцією при застосуванні препарату у дозах 10, 20 і 40 мг/кг продемонстрували значення  $C_{max}$ , що наближаються до значень у дорослих після застосування препарату у дозах 500, 1000 і 2000 мг відповідно. У ході проведення порівняння було виявлено залежність між доз препарату і періоду напіввиведення, подібну до такої, що спостерігалася у дорослих, у всіх, крім наймолодших пацієнтів (< 6 місяців 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 з сечею протягом 12 годин у вигляді меропенему та ще 12 % – у вигляді метаболіту. Концентрації меропенему у спинномозковій рідині у дітей з менінгітом становлять приблизно 20 % від рівнів препарату у плазмі крові, хоча має місце значна міжсуб'єктна 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  $T > \text{МІК}$  60 % щодо до *P. aeruginosa* у 95 % новонароджених, які народилися передчасно, і у 91 % доношених новонароджених.

### Пацієнти літнього віку

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

### **Клінічні характеристики.**

#### **Показання.**

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

- пневмоній, у тому числі негоспітальної та госпітальної пневмонії;
- бронхолегеневих інфекцій при муковісцидозі;
- ускладнених інфекцій сечовивідних шляхів;
- ускладнених інтраабдомінальних інфекцій;
- інфекцій під час пологів і післяпологових інфекцій;
- ускладнених інфекцій шкіри і м'яких тканин;
- гострого бактеріального менінгіту.

Меробак можна застосовувати для лікування пацієнтів з нейтропенією і гарячкою при підозрі на те, що вона спричинена бактеріальною інфекцією.

Для лікування пацієнтів з бактеріємією, яка пов'язана або може бути пов'язана з будь-якою із зазначених вище інфекцій.

Слід враховувати офіційні рекомендації щодо відповідного застосування антибактеріальних препаратів.

#### **Протипоказання.**

Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин лікарського засобу.

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-лактамного антибактеріального засобу (наприклад пеніцилінів або цефалоспоринів).

## **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.**

Дослідження щодо взаємодії препарату з іншими лікарськими засобами, крім пробенециду, не проводили.

Пробенецид конкурує з меропенемом щодо активного канальцевого виведення і таким чином пригнічує ниркову екскрецію 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 подібної взаємодії з іншими сполуками можна не очікувати.

При одночасному застосуванні з карбапенемами було зареєстровано зниження рівнів вальпроєвої кислоти в крові, у результаті чого зниження рівнів вальпроєвої кислоти приблизно за 2 дні становило 60–100 %. Через швидкий початок дії та значний ступінь зниження рівнів 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 з варфарином може посилювати його антикоагулянтний ефект. Було зареєстровано багато повідомлень про підвищення антикоагулянтного ефекту пероральних антикоагулянтних препаратів, у тому числі варфарину, у пацієнтів, які одночасно отримують антибактеріальні препарати. Ризик може змінюватися залежно від виду основної інфекції, віку і загального стану пацієнта, таким чином внесок антибактеріальних препаратів у підвищення рівнів МНВ (міжнародного нормалізованого відношення) оцінити важко. Рекомендується проводити частий контроль МНВ протягом та одразу після одночасного застосування антибіотиків з пероральним антикоагулянтом.

### Діти

Усі дослідження лікарських взаємодій проводили тільки у дорослих пацієнтів.

## **Особливості застосування.**

При виборі меропенему як засобу лікування слід враховувати такі фактори як тяжкість інфекції, поширеність резистентності до інших відповідних антибактеріальних засобів, а також ризик стійкості бактерій до карбапенемів.

### Резистентність до *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* та *Acinetobacter*

У Європейському Союзі резистентність до пенемів *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* і *Acinetobacter* варіюється. Призначаючи лікарський засіб, рекомендується враховувати місцеву резистентність цих бактерій до пенемів.

### Реакції гіперчутливості

При застосуванні бета-лактамних антибіотиків повідомляли про випадки серйозних, іноді з летальними наслідками реакцій підвищеної чутливості (див. розділи «Протипоказання» та «Побічні реакції»).

Пацієнти, у яких в анамнезі зареєстровані 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 отримували 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, слід негайно відмінити меропенем і розглянути альтернативне лікування.

При застосуванні інших бета-лактамних антибіотиків повідомляли про реакції гіперчутливості, які прогресували до синдрому Куніса (гострий алергічний коронарний артеріоспазм), який може призвести до інфаркту міокарда (див. розділ «Побічні реакції»).

#### Коліт, пов'язаний із застосуванням антибіотиків

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

#### Судоми

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

#### Ураження печінки, індуковане лікарськими засобами (DILI).

Під час лікування меропенемом слід ретельно контролювати печінкові функції через ризик розвитку ураження печінки, індукованого лікарськими засобами (DILI) (див. розділ «Побічні реакції»). У разі розвитку тяжкого DILI слід розглянути припинення лікування, якщо це є клінічно доцільним. Повторне призначення меропенему слід розглядати лише у разі, якщо його застосування вважається обґрунтовано необхідним.

Застосування препарату пацієнтам із захворюваннями печінки: під час лікування меропенемом у пацієнтів із захворюваннями печінки слід ретельно контролювати печінкові функції. Коригування дози препарату не потрібне (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

#### Сероконверсія прямого антиглобулінового тесту (реакція Кумбса)

Лікування меропенемом може спричинити позитивну пряму / непряму реакцію Кумбса.

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

Меробак містить близько 2,0 мЕкв на 500 мг або 4,0 мЕкв натрію на 1 г дози, що необхідно враховувати, призначаючи пацієнтам, які дотримуються дієти з контролем вмісту натрію.

### ***Застосування у період вагітності або годування груддю.***

#### *Вагітність*

Дані щодо застосування меропенему вагітним жінкам обмежені.

Дослідження на тваринах не виявили прямих або опосередкованих ефектів репродуктивної токсичності. Бажано уникати застосування меропенему у період вагітності.

#### *Годування груддю*

Повідомляли, що невелика кількість меропенему проникає у грудне молоко людини. Меропенем можна застосовувати при лактації 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 лікарського засобу на здатність керувати транспортними засобами та працювати з 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.***

#### Дозування

Нижче наведено загальні рекомендації щодо дозування лікарського засобу.

Доза меропенему і тривалість лікування залежить від виду збудника хвороби, тяжкості захворювання та відповіді на лікування.

Призначення Меробаку у дозі до 2 г тричі на добу для дорослих та дітей з масою тіла більше 50 кг та у дозі до 40 мг/кг тричі на добу для дітей може бути особливо доцільним при лікуванні деяких видів інфекцій, спричинених менш чутливими видами бактерій (наприклад, види *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter*), або при дуже тяжких інфекціях.

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

*Рекомендовані дози для дорослих та дітей з масою тіла від 50 кг*

Таблиця 1

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
Лікування пацієнтів з фебрильною нейтропенією	1 г

Меробак зазвичай 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 протягом приблизно 5 хвилин. Дані, що підтверджують безпеку введення дорослим препарату у дозі 2 г у вигляді внутрішньовенної болюсної ін'єкції, обмежені.

*Порушення функції нирок*

*Рекомендовані дози для дорослих та дітей з масою тіла від 50 кг,*

*у яких кліренс креатиніну становить менше 51 мл/хв*

Таблиця 2

Кліренс креатиніну (мл/хв)	Одноразова доза (див. таблицю 1)	Частота
26–50	повна одноразова доза	кожні 12 годин
10–25	половина одноразової дози	кожні 12 годин
< 10	половина одноразової дози	кожні 24 години

Дані, що підтверджують застосування вказаних у таблиці 2 доз препарату, відкоригованих на одиницю дози 2 г, обмежені.

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

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

*Порушення функції печінки*

Для пацієнтів з порушенням 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 меропенему у дітей віком до 3 місяців, і оптимальний режим дозування не встановлений. Є обмежені фармакокінетичні дані, які обґрунтовують застосування дози меропенему 20 мг/кг кожні 8 годин (див. розділ «Фармакокінетика»).

*Рекомендовані дози для дітей віком від 3 місяців до 11 років з масою тіла до 50 кг*

Таблиця 3

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

#### *Діти з масою тіла від 50 кг*

Слід застосовувати дозу, як для дорослих пацієнтів.

Досвіду застосування лікарського засобу дітям з порушенням функції нирок немає.

#### Спосіб застосування

Меробак зазвичай слід застосовувати у вигляді внутрішньовенної інфузії тривалістю від

15 до 30 хвилин. Крім того, дози меропенему до 20 мг/кг можна вводити у вигляді внутрішньовенної болюсної ін'єкції протягом приблизно 5 хвилин. Дані, що підтверджують безпеку введення дітям препарату у 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 Меробак у воді для ін'єкцій до отримання концентрації 50 мг/мл.

Хімічна і фізична стабільність приготованого розчину для болюсної ін'єкції зберігається протягом 3 годин при температурі до 25 °C або протягом 12 годин при температурі 2–8 °C (у холодильнику).

З мікробіологічної точки зору, якщо метод відкриття / відновлення / розведення не виключає

ризикі мікробіологічного забруднення, лікарський засіб необхідно використати негайно.

Якщо лікарський засіб одразу ж не використано, за термін та умови його зберігання після приготування розчину відповідає лікар.

### Проведення внутрішньовенної інфузії

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

Хімічна і фізична стабільність приготованого розчину для інфузії з використанням 0,9 % розчину натрію хлориду зберігається протягом 3 годин при температурі 25 °С або впродовж 24 годин при температурі 2–8 °С (у холодильнику). З мікробіологічної точки зору лікарський засіб необхідно використати негайно. Якщо лікарський засіб одразу ж не використано, за термін та умови його зберігання відповідає лікар.

Приготований з 5 % розчином глюкози (декстрази) розчин Меробаку слід використати негайно.

Не слід заморожувати приготовані розчини.

*Діти.*

Препарат застосовувати дітям віком від 3 місяців.

### **Передозування.**

Відносно передозування можливе у пацієнтів з порушенням функції нирок у випадку, якщо доза препарату не коригується, як описано у розділі «Спосіб застосування та дози». Обмежений досвід постмаркетингового застосування препарату вказує на те, що якщо після передозування виникають небажані реакції, вони узгоджуються з профілем побічних реакцій (див. у розділі «Побічні реакції») і, як правило, легкого ступеня та минають після відміни препарату або зниження його дози. Слід розглянути необхідність симптоматичного лікування.

В осіб з нормальною функцією нирок відбувається швидке виведення препарату нирками.

Гемодіаліз виводить меропенем і його метаболіти з організму.

### **Побічні реакції.**

За результатами досліджень, найчастішими небажаними реакціями, пов'язаними із застосуванням меропенему, у 4872 пацієнтів були діарея (2,3 %), висип (1,4 %), нудота/блювання (1,4 %), запалення у місці введення ін'єкції (1,1 %), тромбоцитоз (1,6 %) та підвищення рівнів печінкових ферментів (1,5–4,3 %).

Нижче наведено побічні реакції, за системами органів і частотою: дуже часто ( $\geq 1/10$ ); часто (від  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); нечасто (від  $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ); рідко (від  $\geq 1/10000$  до  $< 1/1000$ ); дуже рідко ( $< 1/10000$ ); частота невідома (не можна оцінити на основі наявних даних). У межах кожної групи за частотою побічні реакції зазначені у порядку зменшення проявів.

Інфекції та інвазії. Нечасто: оральний та вагінальний кандидоз.

З боку крові та лімфатичної системи. Часто: тромбоцитемія; нечасто: еозинофілія, тромбоцитопенія, лейкопенія, нейтропенія, агранулоцитоз, гемолітична анемія.

З боку імунної системи. Нечасто: ангіоневротичний набряк, анафілактична реакція (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

З боку нервової системи. Часто: головний біль; нечасто: парестезії; рідко: судоми (див. розділ «Особливості застосування»).

З боку психіки. Рідко: делірій.

З боку шлунково-кишкового тракту. Часто: діарея, блювання, нудота, біль у животі; нечасто: коліт, асоційований із застосуванням антибіотиків (див. розділ «Особливості застосування»).

З боку печінки та жовчовивідних шляхів. Часто: підвищення рівнів трансаміназ, підвищення рівня лужної фосфатази у крові, підвищення рівня лактатдегідрогенази у крові; нечасто: підвищення рівня білірубіну в крові; ураження печінки, індуковане лікарськими засобами (DILI).\*

Розлади метаболізму та харчування. нечасто: гіпокаліємія.

З боку шкіри та підшкірної тканини. Часто: висип, свербіж; нечасто: кропив'янка, токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса–Джонсона, мультиформна еритема (див. розділ «Особливості застосування»); частота невідома: медикаментозна алергія з еозинофілією і системними симптомами (DRESS-синдром), гострий генералізований екзантематозний пустульоз (див. розділ «Особливості застосування»).

З боку нирок і сечовивідних шляхів. Нечасто: підвищення рівня креатиніну в крові, підвищення рівня сечовини в крові.

Загальні розлади та стан місця введення препарату. Часто: запалення, біль; нечасто: тромбофлебіт, біль у місці ін'єкції.

\* DILI включає гепатит та печінкову недостатність.

*Опис окремих побічних реакцій*

*Синдром Куніса*

Повідомляли про випадки гострого коронарного синдрому, пов'язаного з алергічною реакцією (синдром Куніса), при застосуванні інших бета-лактамних антибіотиків (див. розділ «Протипоказання»).

*Діти*

Меробак дозволено для застосування дітям віком від 3 місяців. На підставі обмежених доступних даних немає доказів підвищеного ризику будь-яких побічних реакцій на препарат у дітей. 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 через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua/>.

**Термін придатності.** 4 роки.

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.

Будь-який невикористаний продукт або відходи необхідно утилізувати відповідно до місцевих вимог.

**Умови зберігання.**

Зберігати при температурі не вище 30 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці.

**Несумісність.** Меробак не слід змішувати або додавати до інших лікарських засобів.

Меробак, який буде використовуватися для болюсних внутрішньовенних ін'єкцій, слід відновлювати у стерильній воді для ін'єкцій.

Меробак 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.

**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 (ТЕ), Італія.