ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

МЕРОБАК

(MEROBAC)

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> МІК), 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 PBP, 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 MIK, 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)
Enterobacteriaceae	≤ 2	> 8
Види *Pseudomonas*	≤ 2	> 8
Види *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/л мг/л (чутливі) та 1 мг/л (резистентні).

[2]Штами мікроорганізмів зі значеннями MIK, 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 MIK, 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 стосуються тільки менінгіту.

[5]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, грунтуються 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.

[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 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 до 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[7]

Staphylococcus aureus (чутливий до метициліну)[8]

Види Staphylococcus (чутливий до метициліну), 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 freundii

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 (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[7,9]

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

[7]Види, які виявили природну проміжну чутливість.

[8]Усі метицилін резистентні стафілококи є резистентними до меропенему.

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

Сап і меліоїдоз: використання меропенему для лікування людей грунтується 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 спостерігалося.

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 сприйнятливість до гідролізу під дією дегідропептидази-I (ДГП-I) людини порівняно з іміпенемом, 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. Виміряний 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. Спостерігалося 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 > MIK 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 помірного 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, Pseudomonasaeruginosa* 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 кишечнику.

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 дотримаються 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

ризику 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 (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 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 (декстрози) розчин Меробаку слід використати негайно.

Не слід заморожувати приготовані розчини.

Діти.

Препарат застосовувати дітям віком від 3 місяців.

Передозування.

Відносне 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 (≥ 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 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.