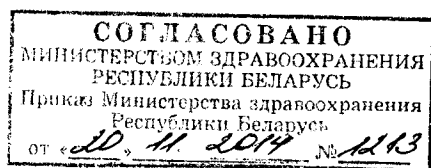


МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ



ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного средства

Меропенем

Торговое название: Меропенем.

Международное непатентованное название: Меропенем/Meropenem.

Форма выпуска: порошок для приготовления раствора для инъекций 0,5 г.

Описание: белый или почти белый кристаллический порошок.

Состав: меропенема (в виде меропенема и натрия карбоната) – 0,5 г.

Фармакотерапевтическая группа: Беталактамы антибиотики. Карбапенемы. Код АТХ: J01DH02.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Меропенем оказывает бактерицидное действие путем ингибирования синтеза стенок бактериальных клеток грамположительных и грамотрицательных бактерий путем связывания с белками, связывающим пенициллин (РВР).

Как и для других бета-лактамов антибактериальных средств, показатели времени, при которых концентрации меропенема превышали минимальные ингибирующие концентрации (МИК) ($T > \text{МИК}$), указывали на высокую степень корреляции с эффективностью. На доклинических моделях меропенем продемонстрировал активность при концентрациях в плазме кро-

ви, превышающих МИК для инфицирующих микроорганизмов примерно на 40% от интервала дозирования. Это целевое значение не было установлено клинически. Бактериальная резистентность к меропенему может возникнуть в результате: (1) снижения проницаемости внешней мембраны грамотрицательных бактерий (в связи со снижением продукции поринов), (2) снижения сродства с целевыми РВР, (3) повышения экспрессии компонентов эффлюксного насоса и (4) продукции бета-лактамаз, которые могут гидролизовать карбапенемы.

В Европейском Союзе были зарегистрированы случаи инфекционных заболеваний, вызванных бактериями, устойчивыми к карбапенемов.

Перекрестная резистентность между меропенемом и лекарственными средствами, принадлежащими к классам хинолонов, аминогликозидов, макролидов и тетрациклинов, с учетом целевых микроорганизмов отсутствует. Тем не менее, бактерии могут проявлять резистентность более чем к одному классу антибактериальных средств в случае, если ее механизм включает непроницаемость мембраны клеток и / или наличие эффлюксного(-ых) насоса (-ов).

Предельные значения МИК, которые были определены в ходе клинических исследований Европейским комитетом по определению чувствительности к противомикробным препаратам (EUCAST), приведены в таблице:

Микроорганизм	Чувствительный (S), (мг/л)	Резистентный (R), (мг/л)
Enterobacteriaceae	≤ 2	> 8
Pseudomonas	≤ 2	> 8
Acinetobacter	≤ 2	> 8
Streptococcus, групи A, B, C, G	≤ 2	> 2
Streptococcus pneumoniae ¹	≤ 2	> 2
Прочие стрептококки	≤ 2	2
Enterococcus	≤ 2	-
Staphylococcus ²	см.3	см.3
Haemophilus influenzae ¹ и Moraxella catarrhalis	≤ 2	> 2
Neisseria meningitidis ^{2,4}	$\leq 0,25$	$> 0,25$
Грамположительные анаэробы	≤ 2	> 8
Грамотрицательные анаэробы	≤ 2	> 8

Пограничные значения, не связанные с видами микроорганизмов ⁵		>8
--	--	----

¹Пограничные значения меропенема для *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae* при менингите составляют 0,25/л мг/л.

²Штамы микроорганизмов со значениями МИК выше порога чувствительности редки или не выявляются в настоящее время. Анализы по идентификации и противомикробной чувствительности по отношению к любому такому изоляту необходимо повторить, и если результат подтверждается, изолят направляется в справочную лабораторию. Пока есть данные о клиническом ответе для верифицированных изолятов со значениями МИК выше текущих предельных значений резистентности (выделены курсивом), изоляты должны регистрироваться как устойчивые.

Чувствительность стафилококков к меропенему прогнозируется, исходя из данных чувствительности к метициллину.

⁴Пограничные значения меропенема для *Neisseria meningitidis* относятся только к менингиту.

⁵Пограничные значения, не связанные с видами микроорганизмов, были определены в основном, исходя из данных ФК/ФД, и не зависят от распределения МИК отдельных видов. Они предназначены для использования в отношении видов, не указанных в таблице и сносках.

"-" Проведение анализа по определению чувствительности не рекомендуется, поскольку данный вид не является оптимальной мишенью для меропенема.

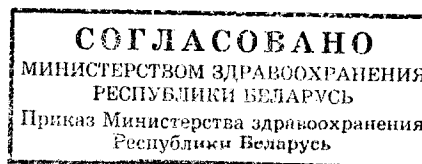
Распространенность приобретенной резистентности может изменяться географически и во времени для отдельных видов, поэтому желательно опираться на местную информацию о резистентности микроорганизмов, особенно при лечении тяжелых инфекций. В случае необходимости, когда уровень распространенности резистентности микроорганизмов на местном уровне является таким, что польза от применения лекарственного средства, по крайней

мере, по отношению к некоторым видам инфекций, вызывает сомнения, следует обратиться за консультацией к эксперту.

В следующей таблице перечисляются патогенные микроорганизмы, исходя из клинического опыта и терапевтических протоколов лечения заболеваний.

Обычно чувствительные виды

Грамположительные аэробы



*Enterococcus faecalis*⁶

Staphylococcus aureus (метициллин чувствительный)⁷

Staphylococcus species (метициллин чувствительный), в т.ч., *Staphylococcus epidermidis* *Streptococcus agalactiae* (группа В)

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

Streptococcus pneumoniae

Streptococcus pyogenes (группа А)

Грамотрицательные аэробы

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

Грамположительные анаэробы

Clostridium perfringens

Peptoniphilus asaccharolyticus

Peptostreptococcus species (в т.ч., *P. micros*, *P. anaerobius*, *P. magnus*)

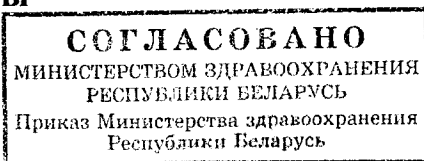
Грамотрицательные анаэробы

Bacteroides caccae

Группа *Bacteroides fragilis*

Prevotella bivia

Prevotella disiens



Виды, для которых приобретенная резистентность может быть проблемой

Грамположительные аэробы

Enterococcus faecium^{6,8}

Грамотрицательные аэробы

Acinetobacter species

Burkholderia cepacia

Pseudomonas aeruginosa

Естественно резистентные микроорганизмы

Грамотрицательные аэробы

Stenotrophomonas maltophilia

Legionella species

Прочие микроорганизмы

Chlamydophila pneumoniae

Chlamydophila psittaci

Coxiella burnetii

Mycoplasma pneumoniae

⁶Виды, для которых выявлена естественная промежуточная чувствительность.

⁷Все метициллин-резистентные стафилококки устойчивы к меропенему.

⁸Показатель резистентности > 50 % в одной или нескольких странах ЕС».

Фармакокинетика

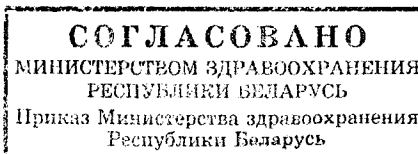
При в/в введении 250 мг в течение 30 мин C_{max} - 11 мкг/мл, для дозы 500 мг- 23 мкг/мл, для дозы 1 г - 49 мкг/мл (абсолютной фармакокинетической пропорциональной зависимости между введенной дозой и C_{max} , а также AUC нет). При увеличении дозы с 250 мг до 2000 мг наблюдается уменьшение плазменного клиренса с 287 до 205 мл/мин. При в/в болюсном введении 500 мг меропенема в течение 5 мин C_{max} - 52 мкг/мл, для дозы 1 г - 112 мкг/мл. Связь с белками плазмы – 2 %. Хорошо проникает в большинство тканей и жидкостей организма, в т.ч. в цереброспинальную жидкость больных бактериальным менингитом, достигая концентраций, превышающих требуемые для подавления большинства бактерий (бактерицидные концентрации создаются через 0,5-1,5 ч после начала инфузии). В незначительных количествах проникает в грудное молоко. Подвергается незначительному метаболизму в печени с образованием единственного неактивного метаболита. Через 6 ч после в/в введения 500 мг уровень меропенема в плазме снижается до 1 мкг/мл и менее. При многократном введении с интервалом в 8 ч у пациентов с нормальной функцией почек кумуляции меропенема не происходит.

Примерно 70 % введенной дозы выводится с мочой в неизменном виде в течение 12 ч, после чего дальнейшая экскреция с мочой незначительная. Концентрация меропенема в моче, превышающая 10 мкг/мл, поддерживается в течение 5 ч после введения дозы 500 мг. При введении по 500 мг каждые 8 ч или 1000 мг каждые 12 ч не наблюдалось кумуляции меропенема в плазме и моче. У пациентов с нормальной функцией почек $T_{1/2}$ составляет примерно 1 ч.

Фармакокинетические параметры меропенема у детей такие же, как и у взрослых. $T_{1/2}$ меропенема у детей до 2 лет - 1,5-2,3 ч, характерна линейная фармакокинетика в диапазоне доз 10-40 мг/кг.

У пациентов с хронической почечной недостаточностью клиренс меропенема коррелирует с клиренсом креатинина, поэтому необходимо уменьше-

ние дозы пропорционально снижению клиренса креатинина без изменения интервалов между введениями препарата. У пожилых пациентов снижение клиренса меропенема коррелирует со снижением клиренса креатинина, связанным с возрастом. Заболевания печени не оказывают влияния на фармакокинетику меропенема.



Показания к применению

ЛС Меропенем показан для лечения взрослых и детей (старше 3 месяцев) следующих инфекционно-воспалительных заболеваний, вызванных чувствительными к меропенему возбудителями:

- пневмония, в том числе, внутрибольничная пневмония;
- бронхо-легочные инфекции при муковисцидозе;
- осложненные инфекции мочевыводящей системы;
- осложненные инфекции брюшной полости;
- родовые и послеродовые инфекции;
- осложненные инфекции кожи и мягких тканей;
- острый бактериальный менингит.

ЛС Меропенем может быть использовано для лечения лихорадки, вызванной бактериальной инфекцией, у пациентов с нейтропенией (фебрильной нейтропенией).

При проведении антибактериальной терапии необходимо руководствоваться соответствующими локальными нормативными документами».

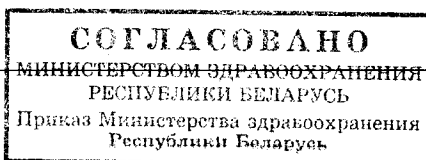
Противопоказания

Гиперчувствительность, беременность, период лактации, детский возраст (младше 3 мес).

Способ применения и дозы

Доза меропенема и продолжительность терапии зависят от вида инфекции, степени ее тяжести и клинического ответа пациента. В случае использования при нозокомиальных инфекциях, таких как инфекции, вызванные *Pseudomonas aeruginosa* или *Acinetobacter spp.*, могут быть использованы доза до 2

г три раза в сутки у взрослых и подростков и доза 40 мг/кг три раза в день у детей.



Заболевание	Разовая доза, каждые 8 часов	
	Взрослые и подростки	Дети*
Пневмония (внебольничная, внутрибольничная)	0,5 г или 1,0 г	10-20 мг/кг
Бронхо-легочные инфекции при муковисцидозе	2,0 г	40 мг/кг
Осложненные инфекции мочевыводящей системы	0,5 г или 1,0 г	10-20 мг/кг
осложненные инфекции брюшной полости	0,5 г или 1,0 г	10-20 мг/кг
Инфекции органов малого таза	0,5 г или 1,0 г	-
Осложненные инфекции кожи и мягких тканей	0,5 г или 1,0 г	10-20 мг/кг
Острый бактериальный менингит	2,0 г	40 мг/кг
Лечение пациентов с фебрильной нейтропенией	1,0 г	20 мг/кг

* В возрасте от 3 до 11 лет при массе тела до 50 кг.

При печеночной недостаточности, а также у пожилых пациентов с нормальной или сниженной функцией почек при клиренсе креатинина более 50 мл/мин коррекции дозы не требуется.

Несмотря на то, что нет данных по эффективности и безопасности применения препарата у детей в возрасте от 3 месяцев и старше, отдельные фармакокинетические данные позволяют предположить, что в данной группе может применяться режим дозирования ЛС Меропенем по 20 мг/кг каждые 8 часов.

Препарат вводят внутривенно болюсно (в разведении стерильной водой 5 мл на каждые 250 мг, что обеспечивает концентрацию раствора 50 мг/мл) в течение 5 мин, либо внутривенно инфузионно, в течение 15-30 мин (в разведении совместимой инфузионной жидкостью до 50-200 мл).

Не предназначен для внутримышечного введения!

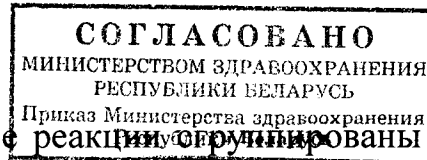
При разведении ЛС Меропенем следует применять стандартные правила асептики. Лекарственное средство совместимо со следующими инфузионными жидкостями: 0,9 % раствор натрия хлорида, 5 % или 10 % раствор глюкозы, смесь 5 % раствора глюкозы с 0,02 % раствором натрия бикарбоната, смесь 0,9 % раствора натрия хлорида с 5 % раствором глюкозы, смесь 5 % раствора глюкозы с 0,225 % раствором натрия хлорида, смесь 5 % раствора

глюкозы с 0,15 % раствором калия хлорида, 2,5 % или 10 % раствор маннитола.

Лекарственное средство не следует смешивать с растворами, содержащими другие лекарственные средства (в том числе и гепарин).

Рекомендуется применять свежеприготовленный раствор ЛС Меропенем.

Побочное действие



Приведенные ниже побочные реакции сгруппированы по частоте, исходя из следующих показателей: очень частые – более 1 на каждые 10 пациентов (1/10), частые – от 1/100 до 1/10, нечастые – от 1/1000 до 1/100, редкие – от 1/10000 до 1/1000, очень редкие – менее 1/10000, частота неизвестна – если отсутствовали данные по частоте возникновения.

Инфекции и инвазии: нечасто – оральная и вагинальная кандидоз.

Со стороны системы крови и лимфатической системы: частые – тромбоцитопения (1,6%); нечастые – эозинофилия, тромбоцитопения, нейтропения, лейкопения; частота неизвестна – агранулоцитоз, гемолитическая анемия.

Аллергические и иммунные реакции: частота неизвестна – ангионевротический отек, анафилактический шок, мультиформная экссудативная эритема, злокачественная экссудативная эритема (синдром Стивенса-Джонсона).

Со стороны нервной системы: частые – головная боль; нечастые – парестезии; редкие – эпилептиформные припадки, судороги.

Со стороны пищеварительной системы: частые – боли в эпигастриальной области, тошнота и рвота (1,4 %), диарея (2,3 %); частота неизвестна – антибиотик-ассоциированный колит.

Со стороны почек и мочевыводящих путей: нечасто – увеличение уровня креатинина и мочевины в крови.

Гепатобилиарные нарушения: частые – повышение активности «печеночных» трансаминаз и щелочной фосфатазы (ЩФ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ) (1,5-4,3 %); нечастые – гипербилирубинемия.

Местные реакции: частые – зуд кожи, кожная сыпь, воспаление (1,1 %), нечастые – крапивница.

Прочие: частые – воспаление и болезненность в месте введения; нечастые – тромбозы вен.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами.

ЛС, блокирующие канальцевую секрецию (пробенецид, сульфинпирозон), замедляют выведение и увеличивают концентрацию меропенема в плазме.

Меропенем снижает концентрацию вальпроатов в плазме крови на 60-100% до субтерапевтического уровня в течение 2 дней. Совместное применение меропенема и вальпроатов не допускается.

Не совместим с гепарином. Одновременное назначение совместно с оральными антикоагулянтами повышает эффект последних, при этом степень усиления эффекта оценить сложно, т.к. она зависит от различных причин. Рекомендуется регулярный контроль МНО на весь период терапии меропенемом совместно с оральными антикоагулянтами.

Особые указания.

Сообщалось о случаях развития тяжелых аллергических реакций, включая потенциально опасные, при введении ЛС Меропенем. Пациенты, имеющие в анамнезе гиперчувствительность к карбапенемам, пенициллинам или другие бета-лактамам антибиотикам, могут проявлять гиперчувствительность к меропенему. Если развилась тяжелая аллергическая реакция лечение меропенемом должно быть прекращено.

У лиц с жалобами со стороны желудочно-кишечного тракта, особенно страдающих колитами, необходимо учитывать возможность развития псевдомембранозного колита (под влиянием токсина, продуцируемого *Clostridium difficile* на фоне антибиотикотерапии), первым симптомом которого может служить развитие диареи на фоне лечения. Таким пациентам следует прекратить введение меропенема и начать специфическую терапию колита. Назначение антидиарейных средств, которые подавляют перистальтику не допускается.

Лечение больных с заболеваниями печени должно проводиться под тщательным контролем активности «печеночных» трансаминаз и концентрации билирубина.

Во время применения меропенема возможно появление положительной прямой или непрямой пробы Кумбса.

Не допускается одновременное применение меропенема и вальпроевой кислоты или ее солей.

ЛС Меропенем содержит натрий. Следует учитывать у пациентов, которым рекомендована диета с ограничением натрия, что каждые 500 мг меропенема содержат около 2,0 мг/экв натрия.

Имеются сообщения о развитии судорог (нечасто) при применении карбопенемов, включая меропенем.

Применение при беременности и лактации. Данные по эффективности и безопасности у человека ограничены. В экспериментах на животных не обладал фето- и эмбриотоксическим действием. Нет данных о выделении препарата в молоко.

При беременности и лактации необходимо оценить потенциальное преимущество и возможный риск от применения препарата для плода, младенца и матери.

Влияние на способность к управлению автомобилем и механизмами. Нет данных относительно влияния меропенема на концентрацию внимания и способность управлять автомобилем и механизмами.

Передозировка

Случайная передозировка возможна во время лечения, особенно у пациентов с нарушением функции почек.

Симптомы: специфические симптомы отсутствуют.

Лечение: проводят симптоматическую терапию. В норме происходит быстрая элиминация препарата почками. У пациентов с почечными нарушениями гемодиализ эффективно удаляет меропенем и его метаболиты.

Упаковка

По 0,5 г во флаконы стеклянные, укупоренные резиновыми пробками. Флаконы вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в пачку из картона.

Условия хранения

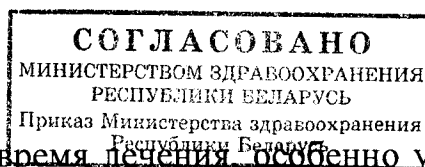
В защищенном от света месте, при температуре не выше 25°C. Хранить в недоступном для детей месте.

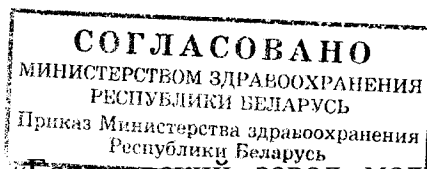
Срок годности

2 года. Лекарственное средство не использовать после окончания срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.





Информация о производителе

Открытое акционерное общество «Борисовский завод медицинских препаратов», Республика Беларусь, Минская обл., г. Борисов, ул. Чапаева, 64, тел/факс +375 (0177) 735612.