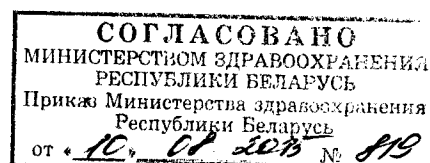


**ИНСТРУКЦИЯ**

по медицинскому применению лекарственного средства

**Меропенем**



**Торговое название:** Меропенем.

**Международное непатентованное название:** Меропенем/Meropenem.

**Форма выпуска:** порошок для приготовления раствора для инъекций 1,0 г.

**Описание:** белый или почти белый кристаллический порошок.

**Состав:** меропенема (в виде меропенема и натрия карбоната) – 1,0 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, связывающими 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.

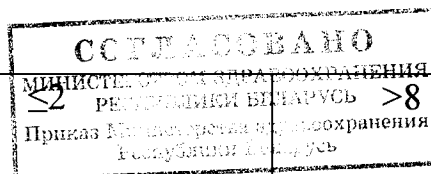
В Европейском Союзе были зарегистрированы случаи инфекционных заболеваний, вызванных бактериями, устойчивыми к карбапенемам.

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, группы A, B, C, G	≤2	>2
Streptococcus pneumoniae <sup>1</sup>	≤2	>2
Прочие стрептококки	≤2	2
Enterococcus	≤2	-
Staphylococcus <sup>2</sup>	см.3	см.3
Haemophilus influenzae <sup>1</sup> и Moraxella catarrhalis	≤2	>2
Neisseria meningitidis <sup>2,4</sup>	≤0,25	>0,25
Грамположительные анаэробы	≤2	>8
Грамотрицательные анаэробы	≤2	>8

Пограничные значения, не связанные с видами микроорганизмов<sup>5</sup>



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

<sup>2</sup>Штамы 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.

<sup>4</sup>Пограничные значения меропенема для *Neisseria meningitidis* относятся только к менингиту.

<sup>5</sup>Пограничные 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*<sup>6</sup>

*Staphylococcus aureus* (метициллин чувствительный)<sup>7</sup>

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

Группа *Streptococcus milleri* (*S. anginosus*, *S. constellatus* *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*

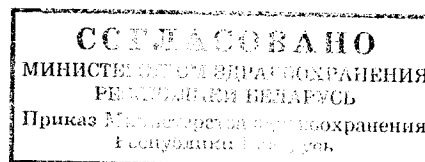
*Proteus mirabilis*

*Proteus vulgaris*

*Serratia marcescens*

#### **Грамположительные анаэробы**

*Clostridium perfringens*



*Peptoniphilus asaccharolyticus*

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

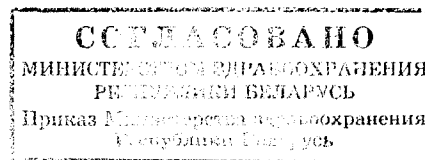
### **Грамотрицательные анаэробы**

*Bacteroides caccae*

Группа *Bacteroides fragilis*

*Prevotella bivia*

*Prevotella disiens*



### **Виды, для которых приобретенная резистентность может быть проблемой**

#### **Грамположительные аэробы**

*Enterococcus faecium*<sup>6,8</sup>

#### **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*

<sup>6</sup>Виды, для которых выявлена естественная промежуточная чувствительность.

<sup>7</sup>Все метициллин-резистентные стафилококки устойчивы к меропенему.

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

### Фармакокинетика

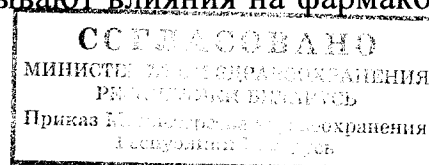
При в/в введении 250 мг в течение 30 мин  $C_{max}$  - 11 мкг/мл, для дозы 500 мг – 23 мкг/мл, для дозы 1 г – 49 мкг/мл (абсолютной фармакокинетической пропорциональной зависимости между введенной дозой и  $C_{max}$ , а также AUC нет). При увеличении дозы с 250 мг до 2000 мг наблюдается уменьшение плазменного 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 у 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».

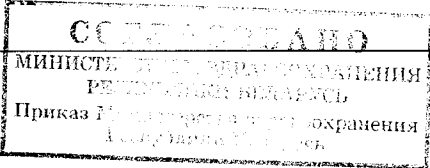
### **Противопоказания**

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 – оральный и вагинальный кандидоз.

*Со стороны системы крови и лимфатической системы:* частые – тромбоцитемия (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.

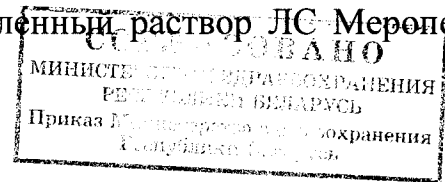
*Со стороны пищеварительной системы:* частые – боли в эпигастральной области, тошнота и рвота (1,4 %), диарея (2,3 %); частота неизвестна – антибиотик-ассоциированный колит.

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

*Гепатобилиарные нарушения:* частые – повышение активности «печеночных» трансаминаз и щелочных фосфатаз (ЩФ), лактатдегидрогеназ (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.



### **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.**

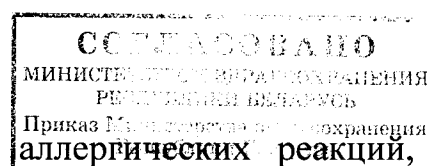
Сообщалось о случаях развития тяжелых, включая потенциально опасные, при введении ЛС Меропенем. Пациенты, имеющие в анамнезе гиперчувствительность к карбапенемам, пенициллинам или другие бета-лактамам антибиотикам, могут проявлять гиперчувствительность к меропенему. Если развилась тяжелая аллергическая 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 1,0 г во флаконы стеклянные, укупоренные резиновыми пробками, обжатые алюминиевыми колпачками. Флаконы вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в пачку из картона.

### **Условия хранения**

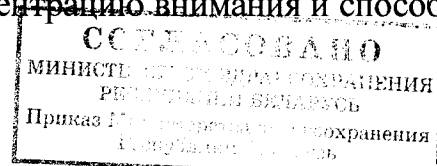
В защищенном от света месте, при температуре не выше 25°C. Хранить в недоступном для детей месте.

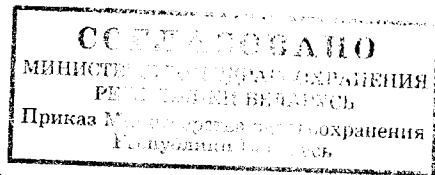
### **Срок годности**

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, 731156.