

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
 ИНСТРУКЦИЯ
 ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Меропенабол®

порошок для приготовления раствора для внутривенного введения, 0.5 г, 1.0 г

ООО «ПФК «Пребенд», Россия

Изменение № 8

Дата внесения Изменения «__» 130718 20__ г.

Старая редакция	Новая редакция
Торговое название препарата: Меропенабол®	Торговое наименование: Меропенабол®
Международное непатентованное название: меропенем	Международное непатентованное или группировочное наименование: меропенем
Химическое название: (4R, 5S, 6S)-3-[[[(3S, 5S)-5-диметилкарбамоил]-3-пирролидинил]тио]-6-((1R)-1-гидрокситил)-4-метил-7-оксо-1-азабицикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбоксилат	Раздел удален
Показания к применению Инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительными возбудителями: инфекции нижних дыхательных путей (в т.ч. пневмония, включая госпитальную; инфекции, вызванные синегнойной палочкой), абдоминальные инфекции	Показания к применению Меропенем показан для лечения детей (старше 3 месяцев) и взрослых следующих инфекционно-воспалительных заболеваний, вызванных одним или несколькими чувствительными к меропенему возбудителями: • пневмонии, включая

(осложненный аппендицит, перитонит, пельвиоперитонит), пиелонефрит, пиелит, инфекции кожи и мягких тканей (в т.ч. рожа, импетиго, вторично инфицированные дерматозы), дизентерия, эндокардит, бактериальный менингит, сепсис, воспалительные заболевания органов малого таза (включая эндометрит), подозрение на бактериальную инфекцию у взрослых с фебрильными эпизодами на фоне нейтропении (эмпирическое лечение). Раздел отсутствует Способ применения и дозы Меропенабол должен вводиться в виде внутривенной болюсной инъекции в	нозокомиальные пневмонии; • инфекции мочевыводящей системы; • инфекции брюшной полости; • инфекционно-воспалительные заболевания органов малого таза, такие как эндометрит; • инфекции кожи и её структур; • менингит; • септицемия. Эмпирическая терапия взрослых пациентов с предполагаемой инфекцией с симптомами фебрильной нейтропении в режиме монотерапии или в комбинации с противовирусными или противомикробными препаратами. Эффективность меропенема доказана как в режиме монотерапии, так и в комбинации с другими антимикробными средствами при лечении полимикробных инфекций. С осторожностью Одновременное применение с потенциально нефротоксичными препаратами. Пациентам с жалобами со стороны желудочно-кишечного тракта (диарея), особенно страдающим колитами. Способ применения и дозы <i>Взрослые</i> Доза и продолжительность терапии
---	--

течение не менее 5 минут, либо в виде внутривенной инфузии в течение 15-30 минут. Дозировка и продолжительность терапии должны устанавливаться в зависимости от типа и тяжести инфекции и состояния пациента. Рекомендуются следующие суточные дозы: <u>Взрослые</u> 500 мг внутривенно каждые 8 часов при лечении пневмонии, инфекций мочеполового тракта, гинекологических инфекций, таких как эндометрит, и воспалительных заболеваний тазовых органов, инфекций кожи и мягких тканей. 1 г внутривенно каждые 8 часов при лечении госпитальных пневмоний, перитонита, подозрений на бактериальную инфекцию у больных с нейтропенией, а также септицемии. При лечении менингита рекомендуемая доза составляет 2г каждые 8 часов. При хронической почечной недостаточности дозу корректируют в зависимости от клиренса креатинина (КК): при КК 26-50 мл/мин – по 0,5-1 г 2 раза в сутки, 10-25 мл/мин – по 250-500 мг 2 раза в сутки, менее 10 мл/мин - по 500 мг 1 раз в сутки.	должны устанавливаться в зависимости от типа и тяжести инфекции и состояния пациента. Рекомендуются следующие суточные дозы: 500 мг внутривенно каждые 8 часов при лечении пневмонии, инфекций мочевыводящих путей, гинекологических инфекций, таких как эндометрит, инфекции кожи и структур кожи; 1 г внутривенно каждые 8 часов при лечении нозокомиальной пневмонии, перитонита, подозрении на бактериальную инфекцию у пациентов с симптомами нейтропении, а также септицемии. При лечении менингита рекомендуемая доза составляет 2 г каждые 8 часов. При лечении некоторых инфекций, в частности, вызванных менее чувствительными возбудителями (такими как <i>Enterobacteriaceae</i>, <i>Pseudomonas aeruginosa</i>, <i>Acinetobacter spp.</i>), или при очень тяжелых инфекциях, рекомендуемая доза составляет до 2 г каждые 8 часов. Безопасность введение дозы 2 г в виде болюсной инъекции недостаточно изучена. <i>Доза у взрослых пациентов при нарушении функции почек</i> У пациентов с клиренсом креатинина
--	---

Меропенем выводится при гемодиализе. Если требуется продолжительное лечение рекомендуется, чтобы единица дозы (определяется в зависимости от типа и тяжести инфекции) вводилась по завершении процедуры гемодиализа, чтобы восстановить эффективную концентрацию в плазме.

Дети

Для детей в возрасте от 3 месяцев до 12 лет рекомендуемая доза для внутривенного введения составляет 10-20 мг/кг каждые 8 часов в зависимости от типа и тяжести инфекции, чувствительности патогенного микроорганизма и состояния пациента. У детей весом более 50 кг следует использовать дозировки для взрослых. При менингите рекомендуемая доза составляет 40 мг/кг каждые 8 часов. Меропенабол не рекомендуется для применения у детей младше 3 месяцев. Нет опыта применения у детей с нарушением функции печени и почек.

Приготовление растворов

Для внутривенных болюсных инъекций Меропенабол должен разводиться стерильной водой для инъекций (10 мл на 500 мг меропенема). Это

менее 51 мл/мин доза должна быть уменьшена следующим образом:

<i>Клиренс креатинина (мл/мин)</i>	<i>Доза (на основе единицы дозы 500 мг, 1 г, 2 г)</i>	<i>Частота введения</i>
26-50	одна единица дозы	каждые 12 часов
10-25	0,5 единицы дозы	каждые 12 часов
<10	0,5 единицы дозы	каждые 24 часа

Меропенем выводится при гемодиализе и гемофильтрации. Если требуется продолжительное лечение меропененом, рекомендуется, чтобы препарат (в зависимости от типа и тяжести инфекции) вводился по завершении процедуры гемодиализа, чтобы восстановить эффективную концентрацию в плазме крови.

В настоящее время нет данных об опыте применения меропенема для введения пациентам, находящимся на перитонеальном диализе.

Дозирование у взрослых пациентов с нарушением функции печени

У пациентов с печеночной недостаточностью нет необходимости коррекции дозы.

Пожилые пациенты

У пожилых пациентов с нормальной функцией почек или клиренсом

обеспечивает концентрацию раствора 50 мг/мл. Для внутривенных инфузий Меропенабол разводится стерильной водой для инъекций или совместимой инфузионной жидкостью и затем еще совместимой инфузионной жидкостью (50 – 200 мл). Меропенабол совместим со следующими инфузионными жидкостями: - 0,9% натрия хлорид для в/в инфузий; - 5% или 10% декстроза для в/в инфузий; - 5% декстроза для в/в инфузий с 0,02% натрия бикарбонатом; - 0,9% натрия хлорид и 5% декстроза для в/в инфузий; - 5% декстроза с 0,225% натрия хлорида для в/в инфузий; - 5% декстроза с 0,15% калия хлоридом для в/в инфузий; - манитол 2,5% и 10% для в/в инфузий. Меропенабол не должен смешиваться с растворами, содержащими другие препараты.	креатинина более 50 мл/мин не требуется коррекция дозы. <i>Дети</i> Для детей в возрасте от 3 месяцев до 12 лет рекомендуемая доза для внутривенного введения составляет 10-20 мг/кг каждые 8 часов в зависимости от типа и тяжести инфекции, чувствительности патогенного микроорганизма и состояния пациента. У детей массой тела более 50 кг следует использовать дозы для взрослых. При менингите рекомендуемая доза составляет 40 мг/кг каждые 8 часов. При лечении некоторых инфекций, в частности, вызванных менее чувствительными возбудителями (такими как <i>Enterobacteriaceae</i>, <i>Pseudomonas aeruginosa</i>, <i>Acinetobacter spp.</i>), или при очень тяжелых инфекциях, рекомендуемая доза составляет до 40 мг/кг каждые 8 часов. Безопасность приема дозы 40 мг/кг в виде болюсной инъекции недостаточно изучена. Нет опыта применения препарата у детей с нарушением функции печени и почек. Метод введения Меропенем для внутривенного применения может вводиться в виде
---	---

	внутривенной болюсной инъекции в течение не менее 5 мин, либо в виде внутривенной инфузии в течение 15-30 мин; для разведения следует использовать соответствующие инфузионные жидкости. Возможность применения меропенема в режиме продленной инфузии (до 3-х часов) базируется на фармакокинетических и фармакодинамических параметрах. К настоящему времени клинические данные и данные по безопасности, подтверждающие этот режим, ограничены. Для приготовления раствора для внутривенных болюсных инъекций меропенем следует растворить стерильной водой для инъекций (5 мл на 250 мг меропенема), при этом концентрация раствора составляет 50 мг/мл. Для приготовления раствора для внутривенных инфузий меропенем следует растворить 0,9 % раствором натрия хлорида для инфузий либо 5 % раствором декстрозы для инфузий, при этом концентрация раствора должна составить от 1 до 20 мг/мл. Раствор меропенема не должен замораживаться.
--	--

Побочное действие <i>Со стороны пищеварительной системы:</i> боли в эпигастральной области, тошнота, рвота, диарея, холестатический гепатит, гипербилирубинемия, повышение активности “печеночных” трансаминаз и щелочной фосфатазы, лактатдегидрогеназы, редко – кандидоз полости рта, псевдомембранозный колит. <i>Со стороны сердечно-сосудистой системы:</i> тахи- или брадикардия, снижение или повышение артериального давления, развитие или усугубление сердечной недостаточности, обморочные состояния, инфаркт миокарда, тромбоэмболия ветвей легочной артерии, остановка сердца. <i>Со стороны мочевыделительной</i>	Приготовленный раствор рекомендуется вводить сразу после приготовления (с микробиологической точки зрения), если условия приготовления раствора не исключают возможности микробиологической контаминации. Раствор меропенема может сохранять свою активность в течение 6 часов при хранении раствора при температуре 25°C и 36 часов при хранении раствора при температуре не выше 5°C. Побочное действие В целом меропенем характеризуется хорошей переносимостью. В редких случаях побочные эффекты приводили к отмене терапии. Серьезные неблагоприятные реакции редки. Частота побочных реакций приведена в виде следующей градации: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$), неуточненной частоты (частота не может быть определена на основании имеющихся данных). <i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы*:</i> часто: тромбоцитоз; нечасто: эозинофилия, тромбоцитопения; редко: лейкопения, нейтропения, агранулоцитоз; очень редко:
--	--

системы: дизурия, отеки, нарушение функции почек (гиперкреатининемия, повышение концентрации мочевины в плазме), гематурия.

Аллергические реакции: зуд кожи, кожная сыпь, крапивница, мультиформная экссудативная эритема, ангионевротический отек, анафилактический шок.

Со стороны нервной системы: головная боль, парестезии, бессонница, повышенная возбудимость, тревожность, депрессия, нарушение сознания, галлюцинации, эпилептиформные припадки, судороги.

Со стороны лабораторных показателей: эозинофилия, нейтропения, лейкопения, редко – агранулоцитоз, обратимая тромбоцитопения, снижения частичного тромбопластинового времени.

Местные реакции: воспаление, тромбофлебит, болезненность в месте введения.

Прочие: положительная прямая или непрямая пробы Кумбса, анемия, диспноэ, вагинальный кандидоз.

гемолитическая анемия.

Нарушения со стороны нервной системы: нечасто: головная боль, парестезия, обморок,* * галлюцинации,* * депрессия,* * тревожность,** повышенная возбудимость,** бессонница,** редко: судороги.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: часто: тошнота, рвота, диарея, повышение активности «печеночных» трансаминаз, щелочной фосфатазы, лактатдегидрогеназы и концентрации билирубина в сыворотке крови; нечасто: запор,* * холестатический гепатит,* * очень редко: псевдомембранозный колит.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: нечасто: сыпь, крапивница, кожный зуд; очень редко: мультиформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз; неутонченной частоты: лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами (DRESS синдром).

Нарушения со стороны иммунной системы: очень редко: ангионевротический отек, проявления анафилаксии.

Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы: нечасто: сердечная

	недостаточность* *, остановка сердца* *, тахикардия* *, брадикардия* *, инфаркт миокарда* *, снижение или повышение артериального давления (АД)*, тромбоэмболия ветвей легочной артерии**. <i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: нечасто: повышение концентрации креатинина в крови, повышение концентрации мочевины в крови.</i> <i>Нарушения со стороны дыхательной системы: нечасто: диспноэ**.</i> <i>Прочие: часто: местные реакции – воспаление, тромбоз, боль в месте введения; редко: вагинальный кандидоз и кандидоз слизистой оболочки полости рта.</i> *Сообщалось о случаях положительной прямой или непрямой пробы Кумбса, а также о случаях снижения частичного тромбопластинового времени. ** Причинно-следственная связь с приемом меропенема не установлена.
Взаимодействия с другими лекарственными препаратами Совместим с 0,9% раствором натрия хлорида, 5% или 10% раствором декстрозы и с 0,02% раствором натрия гидрокарбоната, 0,9% раствором натрия хлорида и 5% раствором декстрозы с 0,225% натрия хлоридом, 5% раствором	Взаимодействие с другими лекарственными средствами Пробенецид конкурирует с меропенемом за активную канальцевую секрецию, ингибируя почечную экскрецию и вызывая увеличение периода полувыведения и концентрации меропенема в плазме крови. Так как

декстрозы с 0,15% калия хлоридом, 2,5% и 10% раствором маннитола. Совместимость меропенема с другими лекарственными препаратами, кроме перечисленных выше, не установлена. Поэтому меропенем и его растворы не следует смешивать или добавлять в растворы, содержащие другие лекарственные препараты. Лекарственные средства, блокирующие канальцевую секрецию, замедляют выведение и увеличивают концентрацию меропенема в плазме.	эффективность и длительность действия меропенема, вводимого без пробенецида, являются адекватными, совместное введение пробенецида с меропенемом не рекомендуется. Возможное действие меропенема на степень связи других препаратов с белками плазмы крови или метаболизм не изучалось. Связь меропенема с белками плазмы крови низкая (около 2 %), поэтому взаимодействие с другими препаратами, основанного на механизме вытеснения из связи с белками плазмы, не предполагается. Совместный прием карбапенемов и препаратов вальпроевой кислоты приводил к снижению концентрации вальпроевой кислоты в плазме крови на 60-100 % через 2 дня терапии. В связи с быстрым и значительным снижением концентрации вальпроевой кислоты не рекомендуется совместный прием меропенема и препаратов вальпроевой кислоты. Применение меропенема во время приема других препаратов не сопровождалось развитием неблагоприятных фармакологических взаимодействий. Исследования по изучению взаимодействия меропенема с другими
--	---

Особые указания Пациенты, имеющие в анамнезе гиперчувствительность к карбапенемам, пенициллинам или др. бета-лактамым антибиотикам, могут проявлять гиперчувствительность к меропенему. Лечение больных с заболеваниями печени должно проводиться под тщательным контролем активности “печеночных” трансаминаз и концентрации билирубина.	препаратами (за исключением пробенецида) не проводились. Неоднократно сообщалось о случаях усиления антикоагулянтного эффекта при совместном приеме не прямых антикоагулянтов (например, варфарина) и антибактериальных препаратов. Риск усиления антикоагулянтного эффекта может зависеть от характера инфекции, возраста и общего состояния пациента, поэтому оценить влияние антибактериального препарата на увеличение международного нормализованного отношения (МНО) сложно. Во время совместного приема антибактериального препарата и непрямого антикоагулянта и некоторое время после его прекращения рекомендуется частый мониторинг МНО. Особые указания Имеются клинические и лабораторные признаки перекрестных аллергических реакций между карбапенемами и бета-лактамыми антибиотиками, пенициллинами и цефалоспоринами. Пациенты, имеющие в анамнезе гиперчувствительность к карбапенемам, пенициллинам, цефалоспоринам или другим бета-лактамым антибиотикам, могут проявлять гиперчувствительность к
--	---

В процессе лечения возможно развитие устойчивости возбудителей, в связи с чем длительное лечение проводят под постоянным контролем распространения резистентных штаммов. У лиц с жалобами на ЖКТ, особенно страдающих колитами, необходимо учитывать возможность развития псевдомембранозного колита (токсин, продуцируемый *Clostridium difficile*, является одной из основных причин колитов, связанных с антибиотиками), первым симптомом которого может служить развитие диареи на фоне лечения.

При монотерапии известной или подозреваемой инфекции нижних дыхательных путей тяжелого течения, вызываемой *Pseudomonas aeruginosa*, рекомендуется регулярное определение чувствительности возбудителя.

меропенему. Перед началом лечения необходимо тщательно опросить пациента на предмет наличия аллергических реакций в анамнезе. При возникновении аллергической реакции на меропенем, необходимо прекратить введение меропенема и принять соответствующие меры.

Не рекомендуется совместный прием меропенема и препаратов вальпроевой кислоты из-за возможного снижения концентрации вальпроевой кислоты в плазме крови. У некоторых пациентов может быть достигнута концентрация ниже терапевтической.

При монотерапии установленной или подозреваемой инфекции нижних дыхательных путей тяжелого течения, вызываемой *Pseudomonas aeruginosa*, рекомендуется регулярное определение чувствительности возбудителя.

При применении меропенема может наблюдаться развитие псевдомембранозного колита (токсин, продуцируемый *Clostridium difficile*, является одной из основных причин колитов, связанных с антибиотиками), который может варьировать по тяжести от легких до угрожающих жизни форм. Важно помнить о возможности развития

псевдомембранозного колита при возникновении диареи на фоне лечения. При развитии псевдомембранозного колита следует отменить меропенем. Пациентам с развившимся псевдомембранозным колитом противопоказано применение препаратов, тормозящих перистальтику кишечника.

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

В процессе лечения возможно развитие устойчивости возбудителей, в связи с чем длительное лечение проводят под постоянным контролем распространения резистентных штаммов.

Не рекомендуется применение меропенема при инфекциях, вызванных метициллинрезистентными штаммами *Staphylococcus spp.*

На фоне применения карбапенемов, в том числе меропенема, нечасто сообщалось о возникновении судорог. Следует соблюдать осторожность при применении препарата у пациентов со сниженным порогом судорожной готовности.

Распространенность приобретенной антибиотикорезистентности различных

Условия хранения В сухом, защищенном от свет месте, при температуре не выше 25°C. Хранить в недоступном для детей месте. Для внутривенных инъекций и инфузий рекомендуется применять свежеприготовленный раствор меропенема, однако разведенный меропенем может сохранять свою активность в течение 6 часов при хранении раствора при температуре 25°C и 36 часов, если раствор хранить при температуре не выше 5°C. НЕ	возбудителей может изменяться в зависимости от региона и с течением времени, желательно наличие актуальной информации о резистентности распространенных возбудителей в конкретном регионе, особенно при лечении тяжелых инфекций. В случае, если резистентность такова, что эффективность меропенема в отношении хотя бы некоторых инфекций становится сомнительной, следует проконсультироваться у эксперта. Опыт применения меропенема в педиатрической практике у пациентов с нейтропенией, с первичным или вторичным иммунодефицитом отсутствует. Условия хранения В сухом, защищенном от свет месте, при температуре не выше 25°C. Хранить в недоступном для детей месте.
--	--

замораживать раствор меропенема!	
----------------------------------	--

Генеральный директор
ООО «ПФК «Пребенд»



И.А. Комков