МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛСР-010476/08-120315
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

МЕРОПЕНЕМ ДЖОДАС

Регистрационный номер: ЛСР-010476/08-241208

Торговое название препарата: Меропенем Джодас

Международное непатентованное название: меропенем

Лекарственная форма: порошок для приготовления раствора для внутривенного введения.

Состав:

В 1 флаконе в мг содержится:

	Дозировка 500 мг	Дозировка 1000 мг
Активное вещество:		
меропенема тригидрат	570,0 мг	1140,0 мг
эквивалентно меропенему безводному	500,0 мг	1000,0 мг
Вспомогательное вещество:		
натрия карбонат безводный	104,0 мг	208,0 мг

Описание

От белого до белого с желтоватым оттенком цвета порошок.

Фармакотерапевтическая группа: антибиотик - карбапенем.

Код АТХ: [J01DH02]

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Меропенем - антибиотик класса карбапенемов, предназначен для парентерального применения, относительно устойчив к дегидропептидазе-1 (ДГП-1) человека, не требует дополнительного введения ингибитора ДГП-1.

Меропенем оказывает бактерицидное действие за счет воздействия на синтез клеточной стенки бактерий. Высокая бактерицидная активность меропенема в отношении широкого спектра аэробных и анаэробных бактерий объясняется высокой способностью меропенема проникать через клеточную стенку бактерий, высоким уровнем стабильности к большинству β-лактамаз и значительной аффинностью к различным

пенициллинсвязывающим белкам (ПСБ). Минимальные бактерицидные концентрации (МБК) обычно такие же, как и минимальные ингибирующие концентрации (МИК). Для 76% протестированных видов бактерий соотношение МБК/МИК было 2 или меньше.

Тесты *in vitro* показывают, что меропенем действует синергически с различными антибиотиками. В тестах *in vitro* и *in vivo* показано, что меропенем обладает постантибиотическим эффектом.

Микроорганизмы могут обладать одним или несколькими из перечисленных механизмов резистентности к меропенему: нарушение проницаемости клеточной стенки грамотрицательных бактерий из-за нарушения синтеза поринов; уменьшение сродства к целевым ПСБ; активация механизмов эффлюкса; продукция бета-лактамаз, под действием которых происходит гидролиз карбапенемов.

Единственные рекомендуемые критерии чувствительности к меропенему основываются на фармакокинетике препарата и на корреляции клинических и микробиологических данных – диаметр зоны и МИК, определяемых для соответствующих возбудителей.

Категория возбудителя	Диаметр зоны (мм)
Чувствительный	≥ 14
Промежуточный	От 12 до 13
Резистентный	≤ 11

В следующей таблице приведены принятые в Европейском союзе (ЕС) пороговые значения МИК меропенема в отношении различных бактериальных патогенов в клинических условиях:

Патогены	Чувствительность (мг/л)	Резистентность (мг/л)
Enterobacteriaceae	≤ 2	> 8
Pseudomonas	≤ 2	> 8
Acinetobacter	≤ 2	> 8
Streptococcus групп A,B,C,G	≤ 2	> 2
Streptococcus pneumoniae[1]	≤ 2	> 2
Другие стрептококки	2	2
Enterococcus[5]	-	-
Staphylococcus[2]	Зависит от наличия чувствительности к метициллину	
Haemophilius influenzae[1]	≤ 2	> 2

Moraxella catarrhalis		
Neisseria meningitidis[2,3]	≤ 0,25	> 0,25
Грамположительные анаэробы	≤ 2	> 8
Грамотрицательные анаэробы	≤ 2	> 8
Неспецифические пороговые значения[4]	≤ 2	> 8

[1] – порог чувствительности для Streptococcus pneumoniae и Haemophilus influenzae при менингите – 0,25 мг/л

[2] – штаммы, для которых МИК выше порога чувствительности редки или не выявляются в настоящее время. При выявлении такого штамма тест МИК проводится повторно, при подтверждении результата штамм отправляют в справочную лабораторию, штамм считается резистентным после получения подтверждения подтвержденного клинического эффекта относительно него.

[3] – значения, используемые только при менингите.

[4] – для всех остальных возбудителей, согласно фармакокинетическим и фармакодинамическим данным, без учета специфики распределения МИК конкретных патогенов.

[5] – тест чувствительности не рекомендован, поскольку данный возбудитель не является оптимальной целью для меропенема.

Чувствительность к меропенему должна определяться с помощью стандартных методов. Интерпретация результатов должна выполняться в соответствии с локальными руководствами.

Эффективность препарата в отношении патогенов, перечисленных ниже, подтверждена опытом клинического применения и руководствами по антибактериальной терапии.

Патогены, чувствительные к меропенему:

Грамположительные аэробы:

Enterococcus faecalis[1],

Staphylococcus aureus (метициллин-чувствительный)[2],

Staphylococcus spp. (метициллин-чувствительный), включая Staphylococcus epidermidis;

Streptococcus agalactiae (группа B),

группа Streptococcus milleri (S. anginosus, S. constellatus, S. intermedius),

Streptococcus pneumoniae,

Streptococcus pyogenes (группа A).

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 spp. (включая P. micros, P. anaerobius, P. magnus).

Грамотрицательные анаэробы:

Bacteroides caccae,

Bacteroides fragilis,

Prevotella bivia,

Prevotella disiens

Патогены, для которых актуальна проблема приобретенной резистентности:

Грамположительные аэробы:

Enterococcus faecium[1]

Грамотрицательные аэробы:

Acinetobacter spp.,

Burkholderia cepacia,

Pseudomonas aeruginosa.

Патогены, обладающие природной резистентностью:

Stenotrophomonas maltophilia,

Legionella spp.

Другие возбудители:

Chlamydophila pneumoniae,

Chlamidophila psittaci,

Coxiella burnettii,

Mycoplasma pneumoniae.

[1] возбудители, обладающие промежуточной чувствительностью;

[2] все метициллин-резистентные стафилококки резистентны к меропенему.

Фармакокинетика

При однократном внутривенном (в/в) введении в течение 30 мин максимальная концентрация в плазме (C_{max}) составляет 11 мкг/мл для дозы 250 мг, 23 мкг/мл для дозы 500 мг и 49 мкг/мл для дозы 1 г.

Однако, в отношении C_{max} и площади под фармакокинетической кривой «концентрация-время» (AUC) нет абсолютной фармакокинетической пропорциональной зависимости от введенной дозы. Отмечено уменьшение плазменного клиренса с 287 до 205 мл/мин при увеличении доз от 250 мг до 2 г.

При в/в болюсном введении в течение 5 мин дозы 500 мг C_{max} составляет 52 мкг/мл; дозы 1 г - 112 мкг/мл.

Через 6 часов после в/в введения 500 мг препарата концентрация меропенема в плазме крови снижается до значений 1 мкг/мл и ниже.

Продленная (до 3-х часов) инфузия карбапенемов может привести к оптимизации их фармакокинетических и фармакодинамических параметров.

При стандартной 30-минутной инфузии двух доз 500 и 2000 мг каждые 8 часов у здоровых добровольцев значение %T>МИК (соотношение между периодом времени, когда концентрация препарата превышает МИК, и интервалом дозирования; МИК=4 мкг/мл) составило соответственно 30% и 58%. При введении добровольцам тех же доз методом 3-часовой инфузии каждые 8 часов показатель %T>МИК увеличился до 43% и 73%, соответственно для 500 и 2000 мг. При в/в болюсном введении дозы 1000 мг в течение 10 мин средняя плазменная концентрация у здоровых добровольцев превышала МИК 4 мкг/мл для 42 % интервала дозирования по сравнению с 59 % при 3-часовой инфузии 1000 мг.

Меропенем хорошо проникает в большинство тканей и жидкостей организма, в т.ч. в спинномозговую жидкость (СМЖ) больных бактериальным менингитом, достигая концентраций, превышающих требуемые для подавления большинства бактерий.

Связывание с белками плазмы примерно 2%. Подвергается незначительному метаболизму в печени с образованием единственного неактивного метаболита. Период полувыведения ($T_{1/2}$) у пациентов с нормальной функцией почек примерно 1 ч, у детей до 2 лет - 1,5 - 2,3 ч. В диапазоне доз 10-40 мг/кг у взрослых и детей наблюдается линейная зависимость фармакокинетических параметров.

Не кумулирует.

Выводится почками - 70% в неизмененном виде в течение 12 ч. Концентрация меропенема в моче, превышающая 10 мкг/мл, поддерживается в течение 5 ч после введения 500 мг.

Почечная недостаточность

Исследования фармакокинетики у пациентов с почечной недостаточностью показали, что клиренс меропенема коррелирует с клиренсом креатинина. У таких пациентов необходима коррекция дозы.

Изучение фармакодинамики у пожилых лиц выявило снижение клиренса меропенема, которое коррелировало с возрастным снижением клиренса креатинина. Меропенем выводится при гемодиализе с клиренсом ориентировочно в 4 раза превышающим клиренс меропенема у пациентов с анурией.

Печеночная недостаточность

Исследования фармакокинетики у пациентов с заболеваниями печени показали, что данные патологические изменения не оказывают влияния на фармакокинетику меропенема.

Показания к применению

Инфекционно-воспалительные заболевания у детей (старше 3 месяцев) и взрослых, вызванные одним или несколькими чувствительными к меропенему возбудителями:

- пневмонии, включая нозокомиальные пневмонии;
- инфекции мочевыводящей системы;
- инфекции брюшной полости;
- инфекционно-воспалительные заболевания органов малого таза, такие как эндометрит;
- инфекция кожи и ее структур;
- менингит;
- септицемия.

Эмпирическая терапия взрослых пациентов с предполагаемой инфекцией с симптомами фебрильной нейтропении в режиме монотерапии или в комбинации с противовирусными или противогрибковыми препаратами.

Эффективность препарата Меропенем Джодас доказана как в режиме монотерапии, так и в комбинации с другими антимикробными средствами при лечении полимикробных инфекций.

Противопоказания

Гиперчувствительность к меропенему или другим препаратам группы карбапенемов в анамнезе.

Выраженная гиперчувствительность (анафилактические реакции, тяжелые кожные реакции) к любому антибактерильному средству, имеющему бета-лактамную структуру (т.е. к пенициллинам или цефалоспоринам). Дети до 3-х месяцев.

С осторожностью

При одновременном применении с потенциально нефротоксическими препаратами, при заболеваниях желудочно-кишечного тракта (в т.ч. колит).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Безопасность применения меропенема у женщин во время беременности не изучалась. Исследования на животных не показали каких-либо неблагоприятных эффектов на развивающийся плод.

Препарат не должен применяться во время беременности, за исключением случаев, когда потенциальная польза от его применения для матери превышает возможный риск для плода. В каждом случае препарат должен применяться под строгим наблюдением врача.

Период грудного вскармливания

Получены данные о выделении меропенема с грудным молоком. Меропенем не должен применяться в период грудного вскармливания, за исключением тех случаев, когда потенциальное преимущество для матери от применения препарата превышает возможный риск для ребенка. Оценив преимущество для матери, следует принять решение о прекращении грудного вскармливания либо отмене препарата.

Способ применения и дозы

Доза и продолжительность терапии должны устанавливаться в зависимости от типа и тяжести инфекции и состояния пациента.

Рекомендуются следующие суточные дозы:

Взрослые

500 мг внутривенно каждые 8 ч при лечении пневмонии, инфекций мочевыводящих путей, гинекологических инфекций, таких как эндометрит, инфекций кожи и структур кожи.

1 г внутривенно каждые 8 часов при лечении нозокомиальной пневмонии, перитонита, подозрении на бактериальную инфекцию у больных с симптомами нейтропении, а также септицемии.

При лечении менингита рекомендуемая доза составляет 2 г каждые 8 ч.

Безопасность приема дозы 2 г в виде болюсной инъекции недостаточно изучена.

Особые категории пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с клиренсом креатинина менее 51 мл/мин доза должна быть уменьшена следующим образом:

Клиренс креатинина	**Доза**	**Частота введения**
26 - 50 мл/мин	500 мг - 1,0 г - 2,0 г	каждые 12 часов
10-25 мл/мин	250 - 500 мг - 1,0 г	каждые 12 часов
<10 мл/мин	250 - 500 мг - 1,0 г	каждые 24 часов

Меропенем выводится при гемодиализе и гемофильтрации. Если требуется продолжительное лечение, рекомендуется вводить дозу (определяется в соответствии с типом и тяжестью инфекции) по завершении гемодиализа, чтобы восстановить эффективную концентрацию в плазме крови.

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

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с печеночной недостаточностью нет необходимости в коррекции дозы.

Пожилые пациенты

У пожилых пациентов с нормальной функцией почек или клиренсом креатинина более 50 мл/мин не требуется коррекции дозы.

Дети

Для детей в возрасте от 3 месяцев до 12 лет рекомендуемая доза для внутривенного введения составляет 10 - 20 мг/кг каждые 8 ч в зависимости от типа и тяжести инфекции, чувствительности патогенного микроорганизма и состояния пациента.

У детей с массой тела более 50 кг следует использовать дозировки для взрослых.

При менингите рекомендуемая доза составляет 40 мг/кг каждые 8 часов.

Безопасность применения дозы 40 мг/кг в виде болюсной инъекции недостаточно изучена.

Опыт применения препарата у детей с нарушением функции печени и почек отсутствует.

Приготовление растворов и метод введения

Меропенем для внутривенного применения может вводиться в виде внутривенной болюсной инъекции, либо в виде внутривенной инфузии.

Для приготовления раствора для внутривенных болюсных инъекций препарат следует растворить стерильной водой для инъекций (5 мл на 250 мг), при этом концентрация раствора составляет 50 мг/мл (вводить в течение не менее 5 мин). Полученный раствор сохраняет стабильность в течение 3 ч при температуре до 25 ^{0}C и в течение 16 часов при хранении в холодильнике (2-8 ^{0}C).

Для приготовления раствора для внутривенных инфузий препарат следует растворить 0,9% раствором натрия хлорида либо 5% раствором декстрозы, при этом концентрация раствора должна составить от 1 до 20 мг/мл (вводить в течение 15-30 мин). Полученный раствор сохраняет стабильность в течение 3 ч при температуре до 25 ^{0}C и в течение 24 часов при хранении в холодильнике (2-8 ^{0}C), если для его приготовления был использован 0,9% раствор натрия хлорида. Раствор, приготовленный с использованием 5% раствора декстрозы, должен быть использован немедленно.

Возможность применения меропенема в режиме продленной инфузии (до 3-х часов) базируется на фармакокинетических и фармакодинамических параметрах (см. раздел «Фармакокинетика»). К настоящему времени клинические данные и данные по безопасности, подтверждающие этот режим, ограничены.

Раствор препарата не должен замораживаться.

Приготовленный раствор рекомендуется вводить сразу после приготовления (с микробиологической точки зрения), если условия приготовления раствора не исключают возможности микробиологической контаминации.

Побочное действие

Частота побочных реакций, приведенных ниже, определялась соответственно следующим критериям: Очень часто (не менее 1/10), часто (более 1/100, менее1/10); иногда (более 1/1000, менее 1/100); редко (более 1/10000, менее 1/1000); очень редко (менее 1/10000), включая отдельные сообщения.

Со стороны пищеварительной системы, 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.

Аллергические реакции, нечасто: зуд кожи, кожная сыпь, крапивница. Очень редко: мультиформная эритема, синдром Стивена-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз.

Со стороны нервной системы, нечасто: головная боль, парестезия, обморок**,

галлюцинации**, депрессия**, тревожность**, повышенная возбудимость**, бессонница**. Редко: судороги.

Со стороны лабораторных показателей, часто: тромбоцитоз. Нечасто: эозинофилия, тромбоцитопения. Редко: лейкопения, нейтропения, агрунолоцитоз. Очень редко: гемолитическая анемия.

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

Со стороны сердечно-сосудистой системы, нечасто: сердечная недостаточность**, остановка сердца**, тахикардия**, брадикардия**, инфаркт миокарда**, снижение или повышение артериального давления**, тромбоэмболия ветвей легочной артерии**.

Со стороны мочевыделительной системы, нечасто: повышение концентрации креатинина в крови, повышение концентрации мочевины в крови.

Прочие, нечасто: диспноэ**, часто: местные реакции – воспаление, тромбофлебит, боль в месте введения, редко – вагинальный кандидоз и кандидоз слизистой оболочки полости рта.

* - сообщалось о случаях положительной прямой или непрямой пробы Кумбса, а также случаях снижения частичного тромбопластинового времени.

** - причинно-следственная связь с приемом меропенема не установлена.

Передозировка

Случайная передозировка возможна во время лечения, особенно у пациентов с нарушенной функцией почек. Лечение в случае передозировки должно быть симптоматическим. При гемодиализе происходит быстрая элиминация препарата.

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. Так как эффективность и длительность действия меропенема, вводимого без пробенецида, являются адекватными, совместимое 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 взаимодействия с другими препаратами, основанного на механизме вытеснения из связи с белками плазмы, не предполагается. Совместное применение 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 совместное применение меропенема и препаратов вальпроевой кислоты.

Специфических данных о возможных лекарственных взаимодействиях (за исключением пробенецида) нет.

Применение меропенема во время приема других препаратов не сопровождалось развитием неблагоприятных фармакологических взаимодействий.

Неоднократно сообщалось о случаях усиления антикоагулянтного эффекта при совместном применении непрямых антикоагулянтов (например, варфарин) 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. При одновременном применении антибактериального препарата и непрямого антикоагулянта и некоторое время после его прекращения рекомендуется частый мониторинг МНО.

Особые указания

Опыта применения в педиатрической практике у пациентов с нейтропенией или первичным или с вторичным иммунодефицитом нет.

Как и при использовании других антибиотиков при применении меропенема в режиме монотерапии у пациентов, находящихся в критическом состоянии с выявленной инфекцией нижних дыхательных путей, вызванной Pseudomonas aeruginosa, или при подозрении на нее рекомендуется регулярное проведение теста на чувствительность.

В редких случаях при применении препарата Меропенем Джодас, как и при применении практически всех антибиотиков, наблюдается развитие псевдомембранозного колита, который может варьировать по тяжести от легких до угрожающих жизни форм. Важно помнить о возможности развития псевдомембранозного колита при возникновении диареи на фоне применения препарата Меропенем Джодас. При развитии псевдомембранозного колита следует отменить Меропенем Джодас. Противопоказано применение препаратов, тормозящих перистальтику кишечника.

На фоне применения карбапенемов, в том числе, меропенема, нечасто сообщалось о возникновении судорог. Следует соблюдать осторожность при применении препарата Меропенем Джодас у пациентов со сниженным порогом судорожной готовности. Имеются клинические и лабораторные признаки перекрестных аллергических реакций между другими карбапенемами и бета-лактамными антибиотиками, пенициллинами и

цефалоспоринами. Имеются редкие сообщения о случаях реакций гиперчувствительности (в том числе, с фатальным исходом) при использовании меропенема, как и других бета-лактамных антибиотиков (см. раздел «Побочное действие»). Перед началом терапии меропенемом необходимо тщательно опросить пациента, обратив особое внимание на реакции гиперчувствительности к бета-лактамным антибиотикам в анамнезе. Меропенем Джодас должен применяться с осторожностью у пациентов с указаниями в анамнезе на реакции гиперчувствительности к бета-лактамным антибиотикам (т.е. к пенициллинам и цефалоспоринам). Если возникла аллергическая реакция на меропенем, то необходимо прекратить введение препарата и принять соответствующие меры.

Применение препарата Меропенем Джодас у пациентов с заболеваниями печени должно проводиться под тщательным контролем активности «печеночных» трансаминаз и концентрации билирубина. Как и в случае применения других антибиотиков, возможен избыточный рост нечувствительных микроорганизмов, в связи с чем, необходимо постоянное наблюдение за пациентом. Распространенность приобретенной антибиотикорезистентности различных возбудителей может варьировать в зависимости от региона и времени, желательно наличие актуальной информации о резистентности распространенных возбудителей в конкретном регионе, особенно при лечении тяжелых инфекций. В случае, если резистентность такова, что эффективность препарата в отношении хотя бы некоторых инфекций становится сомнительной, следует проконсультироваться у эксперта. Не рекомендуется совместный прием препарата Меропенем Джодас и препаратов вальпроевой кислоты из-за возможного снижения концентрации вальпроевой кислоты в сыворотке крови. У некоторых пациентов может быть достигнута концентрация ниже терапевтической (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»). Применение препарата при инфекциях, вызванных метициллин-резистентным стафилококком, не рекомендуется.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Не проводилось исследований влияния меропенема на способность управлять автомобилем и другой техникой. Тем не менее, следует принимать во внимание, что при применении препарата Меропенем Джодас могут наблюдаться головная боль, парестезия и судороги.

Форма выпуска

Порошок для приготовления раствора для внутривенного введения 500 мг и 1000 мг.

По 500 мг активного вещества в стеклянные флаконы вместимостью 10 мл и 20 мл и по 1000 мг активного вещества в стеклянные флаконы вместимостью 30 мл (тип 1

Евр.Фарм.), закрытые резиновой пробкой, обжатые алюминиевым кольцом и пластмассовой крышечкой.

По 1 флакону вместе с инструкцией по применению в пачку картонную с контролем первого вскрытия.

Для стационаров: 5, 10, 25, 48 или 100 флаконов вместе с инструкцией по применению помещают в картонную коробку.

Условия хранения

В защищенном от света месте при температуре не выше 30°С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

4 года.

Не использовать по истечении срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Производитель/Владелец регистрационного удостоверения:

Джодас Экспоим Пвт. Лтд.

33/2, Пигдамбер - 453446, Индор-М.П. Индия

Jodas Expoim Pvt. Ltd.

33/2, Pigdamber - 453446, Indor-M.P., India

Генеральный дистрибьютор/ Организация, принимающая претензии потребителей:

ООО «Джодас Экспоим»

109651 Россия, г. Москва, ул. Перерва д. 11, стр. 25

тел/факс: +7-495-6614515

E-mail: Jodasexpoim@ginail.com.

Директор по экономике
ООО «Джодас Экспоим» Джиоти Лумба