МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛСР-001342/07-110314
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

МЕРОПЕНЕМ СПЕНСЕР

Регистрационный номер: ЛСР-001342/07

Торговое название: Меропенем Спенсер

Международное непатентованное название: меропенем

Лекарственная форма: порошок для приготовления раствора для внутривенного введения.

Состав:

В 1 флаконе содержится:

Активное вещество: меропенема тригидрат (эквивалентно меропенему) 500 мг и 1,0 г;

Вспомогательное вещество: натрия карбонат безводный 104,0 мг и 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 белкам, связывающим пенициллин (БСП). 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 синергетически с различными антибиотиками. В тестах *in vitro* и *in vivo* показано, что меропенем обладает постантибиотическим эффектом.

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	
Haemophilus influenzae[1], Moraxella catarrhalis	≤ 2	> 2
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 на МИК проводится повторно, при подтверждении результата штамм отправляют в справочную лабораторию, а штамм считается резистентным по получения 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]

Род *Staphylococcus* (метициллин-чувствительный), включая *Staphylococcus epidermidis*

Streptococcus agalactiae группы B

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

Streptococcus pneumoniae

Streptococcus pyogenes группы A

Грамотрицательные аэробы:

Citrobacter freudii

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

Род *Peptostreptococcus* (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[1,3]

Грамотрицательные аэробы:

Род *Acinetobacter*

Burkholderia cepacia

Pseudomonas aeruginosa

Патогены, обладающие природной резистентностью:

Грамотрицательные аэробы:

Stenotrophomonas maltophilia

Legionella spp.

Другие возбудители:

Chlamydophila pneumoniae

Chlamydophila psittaci

Coxiella burnetii

Mycoplasma pneumoniae

[1]: возбудители, обладающие промежуточной чувствительностью;

[2]: все метициллин-резистентные стафилококки резистентны к меропенему;

[3]: уровень резистентности составляет > 50% в одной или нескольких странах ЕС.

Фармакокинетика.

При однократном внутривенном (в/в) введении в течение 30 мин максимальная концентрация (Cmax) меропенема в плазме составляет 23 мкг/мл для дозы 500 мг и 49 мкг/мл для дозы 1 г. Cmax в плазме после 5 мин болюсной инъекции составляет 52 мкг/мл для дозы 500 мг и 112 мкг/мл для дозы 1 г.

Продленная (до 3-х часов) инфузия карбапенемов может привести к оптимизации их фармакокинетических и фармакодинамических параметров. При стандартной 30-минутной инфузии у здоровых добровольцев двух доз 500 мг и 2000 мг каждые 8 часов 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 мг и 2000 мг. Средняя плазменная концентрация у здоровых добровольцев после внутривенного болюсного введения в течение 10 мин 1000 мг превышала МИК 4 мкг/мл для 42 % интервала дозирования по сравнению с 59 % при 3-часовой инфузии 1000 мг.

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 (бактерицидные концентрации создаются через 0.5-1.5 ч после начала инфузии). В незначительных количествах проникает в грудное молоко.

Связывание с белками плазмы крови примерно 2%. Подвергается незначительному метаболизму в печени с образованием единственного неактивного метаболита. Период полувыведения (T1/2) - 1 ч, у детей до 2 лет - 1.5-2.3 ч. В диапазоне доз 10-40 мг/кг у 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. У больных с почечной недостаточностью клиренс меропенема коррелирует с клиренсом креатинина. Выводится при гемодиализе. У пожилых пациентов снижение клиренса меропенема коррелирует со снижением КК, связанным с возрастом. T1/2 - 1.5 ч. У пациентов с заболеваниями печени фармакокинетика меропенема не изменяется.

Показания к применению.

Инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительными к меропенему микроорганизмами (монотерапия или в комбинации с др. противомикробными лекарственными препаратами): инфекции нижних дыхательных путей (пневмония, включая госпитальную пневмонию); интраабдоминальные инфекции (осложненный аппендицит, перитонит); инфекции мочевыводящей системы (пиелонефрит, пиелит); инфекции кожи и мягких тканей (в т.ч. рожа, импетиго, вторично инфицированные дерматозы); бактериальный менингит; септицемия; инфекционно-воспалительные заболевания органов малого таза (включая эндометрит).

Эмпирическое лечение (в виде монотерапии или комбинации с противовирусными или противогрибковыми препаратами) при подозрении на бактериальную инфекцию у взрослых пациентов с фебрильными эпизодами на фоне нейтропении.

Противопоказания.

Повышенная чувствительность к меропенему, другим компонентам препарата и другим карбапенемам, выраженная гиперчувствительность (анафилактические реакции, тяжелые кожные реакции) к другим бета-лактамным антибиотикам (т.е. к пенициллинам или цефалоспоринам); детский возраст (до 3 мес).

С осторожностью

При одновременном применении с нефротоксичными препаратами, пациентам с жалобами со стороны желудочно-кишечного тракта, особенно с колитами.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Безопасность применения меропенема у женщин во время беременности не изучалась. 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.

При необходимости применения препарата в период лактации следует решить вопрос о прекращении грудного вскармливания.

Способ применения и дозы.

Внутривенно болюсно в течение не менее 5 минут, либо в виде внутривенной инфузии в течение 15 - 30 минут.

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.

Если принято решение о терапии пациента методом продленной инфузии, то следует обратить внимание на данные по стабильности совместимых инфузионных жидкостей (см. таблицу ниже).

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

Рекомендуются следующие суточные дозы:

Взрослые

0.5 г внутривенно каждые 8 часов при пневмонии, инфекциях мочевыводящей системы, инфекционно-воспалительных заболеваниях органов малого таза, инфекциях кожи и мягких тканей.

1 г внутривенно каждые 8 часов при госпитальной пневмонии, перитоните, подозрении на бактериальную инфекцию у больных с нейтропенией, а также септицемии.

При бактериальном менингите рекомендуемая доза составляет 2 г каждые 8 часов.

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

При хронической почечной недостаточности дозу корректируют в зависимости от клиренса креатинина (КК): при КК 26-50 мл/мин - по 0.5-1-2 г 2 раза в сутки, 10-25 мл/мин - по 250-500-1000 мг 2 раза в сутки, менее 10 мл/мин - по 250-500-1000 мг 1 раз в сутки.

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 крови. В настоящее время нет данных об опыте применения меропенема у пациентов, находящихся на перитонеальном диализе.

У пациентов с печеночной недостаточностью коррекции дозы не требуется.

У пожилых пациентов с КК более 50 мл/мин коррекции дозы не требуется.

Дети

Для детей в возрасте от 3 месяцев до 12 лет рекомендуемая доза для внутривенного введения составляет 10-20 мг/кг массы тела каждые 8 часов в зависимости от типа и тяжести инфекции, чувствительности патогенного микроорганизма и состояния пациента. У детей с массой тела более 50 кг следует использовать дозы для взрослых.

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

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

Нет опыта применения препарата у детей с нарушением функции печени и почек.

Приготовление растворов

Для внутривенных болюсных инъекций меропенем должен разводиться стерильной водой для инъекций (10 мл на 500 мг препарата). Это обеспечивает концентрацию раствора 50 мг/мл.

Для внутривенных инфузий меропенем разводится совместимой инфузионной жидкостью (от 50 до 200 мл).

Меропенем совместим со следующими инфузионными жидкостями:

- 0,9% раствор натрия хлорида;
- 5% или 10% раствор декстрозы;
- 5% раствор декстрозы с 0,02% натрия гидрокарбонатом;
- 0,9% раствор натрия хлорида и 5% раствор декстрозы;
- 5% раствор декстрозы с 0,225% раствором натрия хлорида;

- 5% раствор декстрозы с 0,15% раствором калия хлорида;

- 2,5% и 10% раствор маннитола.

Меропенем не должен смешиваться с растворами, содержащими другие препараты. Для внутривенных инъекций и инфузий рекомендуется применять свежеприготовленный раствор меропенема.

Меропенем, разведенный, как описано выше, сохраняет эффективность при хранении при комнатной температуре (ниже 25°С) в течение времени, указанного в следующей таблице:

Растворитель	Длительность (ч) хранения при 15-25 °С	Длительность (ч) хранения при 4 °С
Препарат, разведенный водой для инъекций, предназначенный для болюсной инъекции	8	48
растворы (1-20 мг/мл), приготовленные с использованием:		
* 0,9% натрия хлорида	8	48
* 5% декстрозы	3	14
* 5% декстрозы и 0,225% натрия хлорида	3	14
* 5% декстрозы и 0,9% натрия хлорида	3	14
* 5% декстрозы и 0,15% калия хлорида	3	14
* 2,5% или 10% маннитолом для в/в инфузий	3	14
* 10% декстрозы	2	8
* 5% декстрозы и 0,02% натрия гидрокарбоната для в/в инфузий	2	8

Побочное действие.

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, диарея, повышение активности "печеночных" трансаминаз, щелочной фосфатазы, лактатдегидрогеназы, гипербилирубинемия, псевдомембранозный колит.

Со стороны системы кроветворения: тромбоцитоз, эозинофилия, тромбоцитопения, лейкопения, нейтропения, агранулоцитоз, гемолитическая анемия.

Со стороны нервной системы: головная боль, парестезии, судороги.

Аллергические реакции: зуд кожи, кожная сыпь, крапивница, мультиформная экссудативная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, ангионевротический отек, анафилактический шок.

Со стороны мочевыделительной системы: гиперкреатининемия, повышение концентрации мочевины в плазме.

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

Прочие: положительная прямая или непрямая пробы Кумбса, снижение частичного тромбопластинового времени, вагинальный кандидоз, кандидоз слизистой оболочки полости рта.

Причинно-следственная связь с применением меропенема не установлена: обморок, галлюцинации, депрессия, тревожность, повышенная возбудимость, бессонница, запор, холестатический гепатит, сердечная недостаточность, остановка сердца, тахикардия, брадикардия, инфаркт миокарда, снижение или повышение артериального давления, тромбоэмболия легочной артерии, диспноэ.

Передозировка:

Случайная передозировка возможна во время лечения, особенно у пациентов с нарушенной функцией почек при этом возможно усиление дозозависимых побочных эффектов.

Лечение в случае передозировки должно быть симптоматическим. При гемодиализе происходит быстрая элиминация препарата.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

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, 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 взаимодействия с другими препаратами, основанного на механизме вытеснения из связи с белками плазмы, не предполагается.

Меропенем может уменьшать концентрацию вальпроевой кислоты в сыворотке крови. У некоторых пациентов может быть достигнута концентрация ниже терапевтической. Совместное применение карбапенемов и препаратов вальпроевой кислоты приводило 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.

Особые указания

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

При монотерапии известной или подозреваемой инфекции нижних дыхательных путей тяжелого течения, вызванной 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.

Пациенты, имеющие в анамнезе гиперчувствительность к карбапенемам, пенициллинам или другим бета-лактамным антибиотикам, могут проявлять гиперчувствительность к меропенему. Перед началом лечения необходимо тщательно опросить пациента на предмет наличия аллергических реакций в анамнезе. При возникновении аллергической реакции на меропенем, необходимо прекратить введение препарата и принять соответствующие меры.

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 лечение проводят с постоянным контролем распространения резистентных штаммов.

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

Влияние на способность управлять транспортными средствами и заниматься другими потенциально опасными видами деятельности.

В период лечения необходимо соблюдать осторожность при вождении автотранспорта и занятии потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Форма выпуска.

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

По 500 мг активного вещества в стеклянные флаконы вместимостью 20 мл и по 1000 мг активного вещества в стеклянные флаконы вместимостью 30 мл, закрытые резиновой пробкой, обжатые алюминиевым кольцом и пластмассовой крышечкой.

По 1 или 10 флаконов с препаратом вместе с инструкцией по применению в картонную пачку.

Условия хранения.

Хранить в сухом защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности.

4 года. Не использовать по истечении срока годности.

Отпуск из аптек.

По рецепту.

Производитель:
«Купер Фарма», Индия
12/12 Шакти Нагар Дели - 110007
«Cooper Pharma», India
12/12 Shakti Nagar
Delhi - 110007

«Акорн Индия Пвт. Лтд.», Индия
Хасра No. 5/1,5/2, 5/3
Нихалгар, Паонта Сахиб, Дист-Симур,
Химачал Прадеш - 173025, Индия.

Владелец РУ:
Спенсер Фарма ЮКей Лимитед
Суите 401, Маргарет Стреет 29-30,
Лондон, WIW 8SA

Генеральный дистрибьютер/Претензии потребителей направлять по адресу:
ООО «Шаран Фарма»
125438, Москва, ул. Михалковская 63Б, стр. 2
Тел: 6170227
e-mail: sharanpharma@mail.ru

Представитель компании В.В. Семенов