ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению препарата МЕРОПЕНЕМ-ВЕРО

Регистрационный номер:
Торговое название: Меропенем-Веро
Международное непатентованное название: меропенем
Лекарственная форма: порошок для приготовления раствора для внутривенного введения
Состав

1 флакон содержит:	для дозировки 500 мг	для дозировки 1000 мг
активное вещество:		
меропенем тригидрат	570 мг	1140 мг
в пересчете на меропенем безводный	500 мг	1000 мг
вспомогательные вещества:		
натрия карбонат	112,4 мг	224,8 мг

Описание
Кристаллический порошок от белого до белого с желтоватым оттенком цвета.

Фармакотерапевтическая группа: антибиотик-карбапенем.
Код АТХ: J01DH02

Фармакологические свойства
Фармакодинамика
Антибиотик класса карбапенемов для парентерального применения. Устойчив к дегидропептидазе-1 (ДГП-1), не требует дополнительного введения ингибитора ДГП-1. Действует бактерицидно (подавляет синтез клеточной стенки бактерий), легко проникает через клеточную стенку бактерий, устойчив к действию большинства бета-лактамаз, обладает высоким аффинитетом к белкам, связывающим пенициллин. Минимальная бактерицидная концентрация (МБК) и минимальная ингибирующая концентрация (МИК) практически не различаются. Среди известных бета-лактамных антибиотиков обладает наиболее высокой активностью в отношении большинства аэробных и анаэробных грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов. Взаимодействует с рецепторами - специфическими пенициллинсвязывающими белками на поверхности цитоплазматической мембраны, тормозит синтез пептидогликанового слоя клеточной стенки (вследствие структурного сходства), подавляет транспептидазу, способствует высвобождению аутолитических ферментов клеточной стенки, что в итоге вызывает ее повреждение и гибель бактерий.
Тесты in vitro показывают синергидное действие меропенема с различными антибиотиками. Тесты in vitro и in vivo показывают пост-антибиотический эффект меропенема.
Рекомендуемые критерии чувствительности к меропенему основаны на корреляции клинических и микробиологических данных (МИК для соответствующих возбудителей и диаметр зоны).

	Метод оценки	
Категория возбудителя	Диаметр зоны (мм)	МИК (мг/л)
Чувствительный	≥14	≤ 4
Промежуточный	12-13	8
Резистентный	≤11	≥16

Меропенем активен *in vitro* в отношении нижеперечисленных микроорганизмов:
Грамположительные аэробы: Bacillus spp., Corynebacterium diphtheriae, Enterococcus faecalis (включая ванкомицин-устойчивые штаммы), Enterococcus liquifaciens, Enterococcus avium, Listeria monocytogenes, Lactobacillus spp., Nocardia asteroides, Staphylococcus aureus (пенициллиназонепродуцирующие и пенициллиназопродуцирующие), Staphylococcus epidermidis и др. коагулозо-негативные стафилококки, Staphylococcus saprophyticus, Staphylococcus capitis, Staphylococcus cohnii, Staphylococcus xylosus, Staphylococcus warneri, Staphylococcus hominis, Staphylococcus simulans, Staphylococcus intermedius, Staphylococcus sciuri, Staphylococcus lugdunensis, Streptococcus agalactiae, Streptococcus pneumoniae (только пенициллин-чувствительные штаммы), Streptococcus pyogenes, Streptococcus viridians, Streptococcus equi, Streptococcus bovis, Streptococcus mitis, Streptococcus mitior, Streptococcus milleri, Streptococcus sanguis, Streptococcus salivarius, Streptococcus morbillorum, Streptococcus группы G и F, Rhodococcus equi.
Грамотрицательные аэробы: Achromobacter xylosoxidans, Acinetobacter anitratus, Acinetobacter lwoffii, Acinetobacter baumannii, Aeromonas hydrophila, Aeromonas sorbria, Aeromonas caviae, Alcaligenes faecalis, Bordetella bronchiseptica, Brucella melitensis, Campylobacter coli, Campylobacter jejuni, Citrobacter diversus, Citrobacter freundii, Citrobacter koseri, Citrobacter amalonaticus, Enterobacter aerogenes, Enterobacter (Pantoea) agglomerans, Enterobacter cloacae, Enterobacter sakazakii, Escherichia coli, Escherichia hermannii, Gardnerella vaginalis, Haemophilus influenzae (ампициллинустойчивые, пенициллиназопродуцирующие штаммы), Haemophilus parainfluenzae, Haemophilus ducreyi, Hafnia alvei, Helicobacter pylori, Neisseria gonorrhoeae (включая пенициллиназонепродуцирующие, пенициллинустойчивые и стрептомицинустойчивые штаммы), Klebsiella pneumoniae, Klebsiella aerogenes, Klebsiella ozaenae, Klebsiella oxytoca, Moraxella (Branhamella) catarrhalis, Morganella morganii, Neisseria gonorrhoeae (включая пенициллиназонепродуцирующие, пенициллинустойчивые и спектиномицинустойчивые штаммы), Neisseria meningitidis, Pasteurella multocida, Proteus mirabilis, Proteus vulgaris, Proteus penneri, Providencia rettgeri, Providencia stuartii, Providencia alcalifaciens, Plesiomonas shigelloides, Pseudomonas aeruginosa, Pseudomonas putida, Pseudomonas alcaligenes, Burkholderia (Pseudomonas) cepacia, Pseudomonas fluorescens, Pseudomonas stutzeri, Pseudomonas pseudomallei, Pseudomonas acidovorans, Salmonella spp., Serratia marcescens, Serratia liquefaciens, Serratia rubidaea, Shigella sonnoi, Shigella flexneri, Shigella boydii, Shigella dysenteriae, Vibrio cholerae, Vibrio parahaemolyticus, Vibrio vulnificus, Yersinia enterocolitica.
Анаэробные бактерии: Actinomyces odontolyticus, Actinomyces meyeri, Bacteroides fragilis, Bacteroides thetaiotaomicron, Bacteroides-Prevotella-Porphyromonas spp., Bacteroides coagulans, Bacteroides capsillosis, Bacteroides distasonis, Bacteroides eggerthii, Bacteroides gracilis, Bacteroides levii, Bacteroides ovatus, Bacteroides pneumosintes, Bacteroides uniformis, Bacteroides ureolyticus, Bacteroides variabilis, Bacteroides vulgatus, Bifidobacterium spp., Bilophila wadsworthia, Clostridium bifermentans, Clostridium butyricum, Clostridium cadaveris, Clostridium clostridiiformis, Clostridium difficile, Clostridium innocuum, Clostridium perfringens, Clostridium ramosum, Clostridium sporogenes, Clostridium sordellii, Clostridium subterminale, Clostridium tertium, Eubacterium lentum, Eubacterium aerofaciens, Fusobacterium mortiferum, Fusobacterium necrophorum, Fusobacterium nucleatum, Fusobacterium varium, Mobiluncus curtisii, Mobiluncus mulieris, Peptostreptococcus anaerobius, Peptostreptococcus micros, Peptostreptococcus saccharolyticus, Peptostreptococcus asaccharolyticus, Peptostreptococcus magnus, Peptostreptococcus prevotii, Peptococcus saccharolyticus, Prevotella bivia, Prevotella buccalis, Prevotella buccae, Prevotella corporis, Prevotella disiens, Prevotella denticola, Prevotella intermedia, Prevotella melaninogenica, Prevotella oralis, Prevotella oris, Prevotella rumenicola, Prevotella splanchnicus, Porphyromonas asaccharolytica, Propionibacterium acnes, Propionibacterium avidum, Propionibacterium granulosum.
Stenotrophomonas maltophilia, Enterococcus faecium и метициллинустойчивые стафилококки проявили устойчивость к меропенему *in vitro*.

Фармакокинетика

При внутривенном введении в течение 30 мин 250 мг Cmax (максимальная концентрация) составляет – 11 мкг/мл, для дозы 500 мг - 23 мкг/мл, для дозы 1000 мг - 49 мкг/мл. Абсолютной фармакокинетической пропорциональной зависимости от введенной дозы для Cmax и AUC (площадь под фармакокинетической кривой) нет. При увеличении дозы с 250 мг до 2000 мг плазменный клиренс уменьшается с 287 до 205 мл/мин. При внутривенном болюсном введении в течение 5 мин 500 мг Cmax - 52 мкг/мл, 1000 мг - 112 мкг/мл. Максимальные концентрации в плазме при внутривенном введение 1000 мг препарата в течение 2 мин, 3 мин и 5 мин составили 110, 91 и 94 мкг/мл, соответственно. Связь с белками плазмы - 2%.

Через 6 часов после внутривенного введения 500 мг уровень меропенема в плазме крови снижается до значений 1 мкг/мл и менее.

При введении 500 мг каждые 8 часов и 1000 мг каждые 6 часов пациентам с нормальной функцией почек кумуляции меропенема в моче и плазме крови не наблюдается.

У пациентов с нормальной функцией почек период полувыведения ($T_{1/2}$) составляет примерно 1 час.

Меропенем хорошо проникает в большинство тканей и жидкостей организма, в том числе в цереброспинальную жидкость больных бактериальным менингитом, достигая концентраций, достаточных для обеспечения бактерицидного действия в отношении большинства бактерий.

В незначительных количествах проникает в грудное молоко.

Меропенем подвергается незначительному метаболизму в печени с образованием единственного неактивного метаболита.

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

У пациентов с почечной недостаточностью клиренс меропенема коррелирует с клиренсом креатинина (КК). Таким пациентам требуется корректировка дозы. У пожилых пациентов снижение клиренса меропенема коррелирует со снижением КК, связанным с возрастом. $T_{1/2}$ – 1,5 ч. Выводится при гемодиализе. У пациентов с заболеваниями печени фармакокинетика меропенема не изменяется.

Исследования у детей показали, что фармакокинетика меропенема у детей и у взрослых сходная. Период полувыведения ($T_{1/2}$) меропенема у детей до 2 лет составляет приблизительно 1,5-2,3 часа, в диапазоне доз 10-40 мг/кг наблюдается линейная зависимость фармакокинетических параметров.

Показания к применению

Инфекционно-воспалительные заболевания у взрослых и детей старше 3-х месяцев, вызванные чувствительными возбудителями, в том числе при полимикробных инфекциях (в качестве монотерапии или комбинации с др. антибактериальными, противовирусными и противогрибковыми ЛС):

- инфекции нижних дыхательных путей (в т.ч. пневмонии, включая госпитальную; инфекции, вызванные синегнойной палочкой)
- инфекции мочевыводящей системы (в т.ч. пиелонефрит, пиелит);
- инфекции брюшной полости (осложненный аппендицит, перитонит, пельвиоперитонит);
- инфекции органов малого таза (в т.ч. эндометрит);
- инфекции кожи и ее структур (в т.ч. рожа, импетиго, вторично инфицированные дерматозы);
- бактериальный менингит;
- септицемия;
- подозрение на бактериальную инфекцию у взрослых с фебрильной нейтропенией (эмпирическое лечение в виде монотерапии или в комбинации с антивирусными или противогрибковыми средствами).

Противопоказания

Повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата, детский возраст до 3-х месяцев (отсутствуют данные об эффективности и переносимости).

С осторожностью:

-одновременное назначение с нефротоксичными препаратами;

-пациентам с колитами.

Беременность и период лактации

Безопасность применения Меропенема-Веро при беременности не изучалась. Меропенем-Веро не должен применяться при беременности, за исключением тех случаев, когда потенциальное преимущество от его применения оправдывает возможный риск для плода.

При необходимости применения Меропенема-Веро в период лактации необходимо рассмотреть возможность прекращения грудного вскармливания.

Способ применения и дозы

Внутривенно.

Внутривенно болюсно: в разведении стерильной водой для инъекций 10 мл на 500 мг, в течение не менее 5 мин.

Внутривенно инфузионно: в течение 15-30 мин, в разведении до 50-200 мл совместимой инфузионной жидкостью.

Меропенем-Веро совместим со следующими жидкостями:

- 0.9% раствор натрия хлорида,
- 5-10% раствор декстрозы (глюкозы),
- 5% раствор декстрозы (глюкозы) с 0.02% раствором натрия гидрокарбоната,
- 5% раствор декстрозы (глюкозы) с 0.225% раствором натрия хлорида,
- 5% раствор декстрозы (глюкозы) с 0.15% раствором калия хлорида,
- 2.5 и 10% раствор маннитола.

Меропенем не должен смешиваться или добавляться к другим лекарственным препаратам.

Дозировка и длительность терапии устанавливаются в зависимости от тяжести инфекции и состояния пациента. Рекомендуются следующие дозы:

Взрослые:

- При пневмонии, инфекциях мочевыводящих путей, инфекциях органов малого таза, инфекциях кожи и мягких тканей - внутривенно, по 500 мг каждые 8 ч;
- При госпитальной пневмонии, перитоните, септицемии, подозрении на бактериальную инфекцию у больных с нейтропенией - внутривенно, по 1000 мг 3 раза в сутки;
- при менингите - по 2000 мг каждые 8 ч.

При нарушении функции почек дозу корректируют в зависимости от клиренса креатинина:

Клиренс креатинина (мл/мин)	Разовая доза: доля от рекомендованной разовой дозы, соответствующей патологии (500 мг, или 1000 мг, или 2000 мг)	Периодичность введения
26-50	100%	Через 12 часов
10-25	50%	Через 12 часов
<10	50%	Через 24 часа

Меропенем выводится при гемодиализе. Для восстановления эффективной плазменной концентрации по завершении процедуры гемодиализа необходимо вводить рекомендованную для соответствующей патологии разовую дозу меропенема.

Дети:

- в возрасте от 3 мес до 12 лет разовая доза для внутривенного введения - 10-20 мг/кг 3 раза в сутки;
- детям с массой тела более 50 кг применяют дозировки для взрослых;
- при менингите - внутривенно, 40 мг/кг каждые 8 ч.

Опыт применения у детей с нарушениями функции почек отсутствует. Применение у детей младше 3 месяцев не рекомендуется (отсутствуют данные об эффективности и переносимости).

Побочное действие

Со стороны пищеварительной системы: боли в эпигастральной области, тошнота, рвота, диарея, запор, желтуха, холестатический гепатит; редко - кандидоз слизистой оболочки полости рта, псевдомембранозный энтероколит.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: развитие или усугубление сердечной недостаточности, остановка сердца, тахи- или брадикардия, снижение или повышение артериального давления (АД), обморочное состояние, инфаркт миокарда, тромбоэмболия ветвей легочной артерии.

Со стороны мочевыделительной системы: дизурия, отеки, нарушение функции почек.

Аллергические реакции: зуд кожи, кожная сыпь, крапивница, злокачественная экссудативная эритема (синдром Стивенса-Джонсона), ангионевротический отек, анафилактический шок.

Со стороны нервной системы: головная боль, парестезии, бессонница, повышенная возбудимость, ажитация, тревожность, депрессия, нарушение сознания, галлюцинации, эпилептиформные припадки, судороги (причинная связь с применением меропенема не установлена).

Со стороны лабораторных показателей: эозинофилия, нейтропения, лейкопения, лейкоцитоз, гипокалиемия, гиперкреатининемия, редко - агранулоцитоз, обратимая тромбоцитопения, снижение частичного тромбопластинового времени, положительная прямая или непрямая пробы Кумбса, гипербилирубинемия, повышение активности "печеночных" трансаминаз, щелочной фосфатазы (ЩФ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), гиперкреатининемия, повышение концентрации мочевины в плазме, гематурия.

Местные реакции: воспаление, тромбофлебит, флебит, болезненность в месте введения; повреждение тканей с сопутствующим подъемом креатинфосфокиназы (КФК) при внутримышечном введении.

Прочие: диспноэ, гиперволемия, анемия, вагинальный кандидоз.

Передозировка

В случае передозировки, возможной преимущественно при лечении пациентов с нарушенной функцией почек, проводят симптоматическое лечение. Возможно проведение гемодиализа.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Лекарственные средства, блокирующие канальцевую секрецию, замедляют выведение и увеличивают концентрацию в плазме.

Меропенем может снижать концентрацию вальпроевой кислоты в плазме.

Особые указания

Пациенты, имеющие в анамнезе гиперчувствительность к карбапенемам, пенициллинам или др. бета-лактамным антибиотикам, могут проявлять гиперчувствительность к меропенему.

Лечение больных 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. У лиц с жалобами со стороны желудочно-кишечного тракта, 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.

Опыта применения препарата у детей с нейтропенией, с первичным или вторичным иммунодефицитом нет.

Влияние на способность к управлению автомобилем и другими механизмами

Меропенем не обладает седативным эффектом и не влияет на способность управлять автомобилем и др. механизмами.

Форма выпуска

Порошок для приготовления раствора для внутривенного введения по 500 мг или 1000 мг активного вещества во флаконах вместимостью 15 мл и 30 мл соответственно. По 1 или 10 флаконов вместе с инструкцией по применению в пачке из картона. По 25 или 35 флаконов с равным количеством инструкций по применению в коробке из картона (для стационаров).

Условия хранения

Список Б. Хранить при температуре не выше 25 ^{0}С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года. Не употреблять по истечении срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Производитель:

«Шенжен Хайбинь Фармасьютикал Ко., Лтд.», Китай, под контролем ОАО «Верофарм», Россия.

*Юридический адрес:*Китай, Шенжен, район Янтан, Шаян Роуд 2003

Контроль качества и адрес принятия претензий: ОАО «Верофарм», 308013, г. Белгород, ул. Рабочая, д.14.

Тел. (4722) 21-32-26; 21-34-71

И.о. директора ИДКЭЛС А.Н. Васильев

Начальник Медицинского управления Т.И. Скоблик