МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
по применению лекарственного препарата для медицинского применения

«МЕРОПЕНЕМ-ВЕРО»
порошок для приготовления раствора для внутривенного введения
500 мг и 1000 мг
ОАО «ВЕРОФАРМ», Россия

Регистрационный номер: ЛСР-002592/09

Изменение № 2

Дата внесения изменения «10» мая 2012г.

Старая редакция	Новая редакция
Фармакотерапевтическая группа:	**Фармакотерапевтическая группа:**
Антибиотик - карбапенем	Антибиотик - карбапенем
Фармакодинамика	**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 -	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

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 (за исключением ванкомицин-устойчивых штаммов), 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	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,

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.*	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.	**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. 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 (минимальная ингибирующая концентрация) (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.
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.	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.

Способ применения и дозы:

Внутривенно.
Доза 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 - по 500 мг каждые 8 ч;
- При госпитальной пневмонии, перитоните, септицемии, подозрении на бактериальную инфекцию у больных с нейтропенией - по 1000 мг каждые 8 ч;
- 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 - 10-20 мг/кг каждые 8 ч;
- детям с массой тела более 50 кг применяют дозы для взрослых;
- при менингите - 40 мг/кг каждые 8 ч.

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

Способ применения и дозы:

Внутривенно.
Доза 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 - по 500 мг каждые 8 ч;
- При госпитальной пневмонии, перитоните, септицемии, подозрении на бактериальную инфекцию у больных с нейтропенией - по 1000 мг каждые 8 ч;
- 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 - 10-20 мг/кг каждые 8 ч;
- детям с массой тела более 50 кг применяют дозы для взрослых;
- при менингите - 40 мг/кг каждые 8 ч.

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

переносимости). Правила приготовления и введения раствора для внутривенного введения: *Внутривенно болюсно:* в разведении стерильной водой для инъекций (5 мл на каждые 250 мг меропенема), в течение не менее 5 мин. *Внутривенно инфузионно:* в разведении совместимой инфузионной жидкостью (50-200 мл), в течение 15-30 мин.	переносимости). Правила приготовления и введения раствора для внутривенного введения: *Внутривенно болюсно:* в разведении стерильной водой для инъекций (5 мл на каждые 250 мг меропенема), в течение не менее 5 мин. *Внутривенно инфузионно:* в разведении совместимой инфузионной жидкостью (50-200 мл), в течение 15-30 мин. *Внутривенно продленной инфузией:* 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 инструкции).
Меропенем совместим со следующими инфузионными жидкостями: 0.9% раствор натрия хлорида 5% или 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 При разведении препарата следует соблюдать стандартный режим асептики. Встряхивайте разведенный раствор перед употреблением. 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) или при хранении в холодильнике (до 4 °С) в течение времени, указанного в следующей таблице:	Меропенем совместим со следующими инфузионными жидкостями: 0.9% раствор натрия хлорида 5% или 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 При разведении препарата следует соблюдать стандартный режим асептики. Встряхивайте разведенный раствор перед употреблением. 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) или при хранении в холодильнике (до 4 °С) в течение времени, указанного в следующей таблице:

Растворитель	Длительность хранения (ч)	
	при 15-25 °С	при 4 °С
Флаконы, разведенные водой для инъекций	8	48
Растворы (1-20 мг/мл), приготовленные с:		
0,9% натрия хлорида	8	48
5% декстрозой (глюкозой)	3	14
5% декстрозой (глюкозой) и 0,225% натрия хлорида	3	14
5% декстрозой (глюкозой) и 0,9% натрия хлорида	3	14
5% глюкозой и 0,15% калия хлорида	3	14
2,5% декстрозой (глюкозой) или 10% маннитол м для в/в инфузий	3	14
10% декстрозой (глюкозой)	2	8
5% декстрозой (глюкозой) и 0,02% натрия бикарбоната для в/в инфузий	2	8

Меропенем не должен смешиваться или добавляться к другим лекарственным препаратам. Раствор меропенема не должен замораживаться.

Растворитель	Длительность хранения (ч)	
	при 15-25 °С	при 4 °С
Флаконы, разведенные водой для инъекций	8	24
Растворы (1-20 мг/мл), приготовленные с:		
0,9% натрия хлорида	8	48
5% декстрозой (глюкозой)	3	14
5% декстрозой (глюкозой) и 0,225% натрия хлорида	3	14
5% декстрозой (глюкозой) и 0,9% натрия хлорида	3	14
5% глюкозой и 0,15% калия хлорида	3	14
2,5% декстрозой (глюкозой) или 10% маннитолом для в/в инфузий	3	14
10% декстрозой (глюкозой)	2	8
5% декстрозой (глюкозой) и 0,02% натрия гидрокарбона та для в/в инфузий	2	8

Меропенем не должен смешиваться или добавляться к другим лекарственным препаратам. Раствор меропенема не должен замораживаться.

Побочное действие	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, тахикардия 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.	Со стороны пищеварительной системы: боли в эпигастральной области, тошнота, рвота, диарея, запор*, холестатический гепатит*; кандидоз слизистой оболочки полости рта, псевдомембранозный колит. Со стороны сердечно-сосудистой системы: развитие или усугубление сердечной недостаточности*, остановка сердца*, тахикардия* или брадикардия*, снижение или повышение артериального давления (АД) *, инфаркт миокарда*, тромбоэмболия ветвей легочной артерии*. Со стороны мочевыделительной системы: дизурия, отеки, нарушение функции почек. Аллергические реакции: зуд кожи, кожная сыпь, крапивница, мультиформная эритема, злокачественная экссудативная эритема (синдром Стивенса-Джонсона), токсический эпидермальный некролиз, ангионевротический отек, анафилактический шок. Со стороны нервной системы: головная боль, парестезии, бессонница*, повышенная возбудимость*, тревожность*, депрессия*, обморок*, галлюцинации*, судороги. Со стороны лабораторных показателей: тромбоцитоз, эозинофилия, нейтропения, лейкопения, лейкоцитоз, гипокалиемия, имеются единичные сообщения - 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 .

Прочие: диспноэ, гиперволемия, анемия, вагинальный кандидоз.	Прочие: диспноэ*, гиперволемия, гемолитическая анемия, вагинальный кандидоз. ** - Определить достоверную связь между возникновением побочных реакций и терапией меропенемом не представляется возможным.*
Противопоказание: 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.	**Противопоказание:** Гиперчувствительность к меропенему или другим препаратам группы карбапенемов в анамнезе. Выраженная гиперчувствительность (анафилактические реакции, тяжелые кожные реакции) к любому антибактериальному средству, имеющему бета-лактамную структуру (т.е. пенициллинам или цефалоспоринам). Дети до 3-х месяцев. *С осторожностью:* -одновременное назначение с нефротоксичными препаратами; -пациентам с колитами.

Начальник медицинского управления Е.В. Кривошеева