МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП 001202- 250117
СОГЛАСОВАНО

ИНСТРУКЦИЯ
по применению лекарственного препарата для медицинского применения

МЕРОПЕНЕМ-ПЛЕТХИКО

порошок для приготовления раствора для внутривенного введения

500 мг и 1000 мг

«Плетхико Фармасьютикалз Лтд.», Индия

Изменение № 1

Дата внесения Изменения «____» 250117 20___ г.

Старая редакция	Новая редакция
Показания к применению Инфекционно-воспалительные заболевания (монотерапия или в комбинации с др. противомикробными ЛС), вызванные одним или несколькими чувствительными к меропенему возбудителями: инфекции нижних дыхательных путей (в т.ч. пневмония, включая госпитальную); внутрибрюшные инфекции (в т.ч. осложненный аппендицит, перитонит, пельвиоперитонит); инфекции мочевыводящей системы (в т.ч. пиелонефрит, пиелит); инфекции кожи и мягких тканей (в т.ч. рожа, импетиго, вторично инфицированные дерматозы); инфекции органов малого таза (в т.ч. эндометрит); бактериальный менингит; эмпирическое лечение (в виде монотерапии или в комбинации с противовирусными или противогрибковыми ЛС) при подозрении на инфекцию у взрослых пациентов с фебрильными эпизодами с нейтропенией.	**Показания к применению** Инфекционно-воспалительные заболевания (монотерапия или в комбинации с др. противомикробными ЛС), вызванные одним или несколькими чувствительными к меропенему возбудителями: инфекции нижних дыхательных путей (в т.ч. пневмония, включая госпитальную);септицемия; интраабдоминальные инфекции (в т.ч. осложненный аппендицит, перитонит, пельвиоперитонит); инфекции мочевыводящей системы (в т.ч. пиелонефрит, пиелит); инфекции кожи и мягких тканей (в т.ч. рожа, импетиго, вторично инфицированные дерматозы); инфекции органов малого таза (в т.ч. эндометрит); бактериальный менингит; эмпирическое лечение (в виде монотерапии или в комбинации с противовирусными или противогрибковыми ЛС) при подозрении на инфекцию у взрослых пациентов с фебрильными эпизодами с нейтропенией; эффективность препарата доказана как в режиме монотерапии, так и в комбинации с

Способ применения и дозы

В/в болюсно (в разведении стерильной водой 10 мл на 500 мг, 15 мл на 1000 мг), в течение 5 мин, либо в/в инфузионно, в течение 15-30 мин (в разведении до 50-200 мл совместимой инфузионной жидкостью). При разведении следует соблюдать стандартный режим асептики. Препарат не должен смешиваться или добавляться к другим препаратам.

Взрослым при пневмонии, инфекциях мочевыводящих путей, инфекциях органов малого таза, инфекциях кожи и мягких тканей - в/в, по 500 мг каждые 8 ч; при госпитальной пневмонии, перитоните, подозрении на бактериальную инфекцию у больных с нейтропенией, септицемией - в/в, по 1 г каждые 8 ч; при менингите - по 2 г 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

другими противомикробными препаратами при лечении полимикробных инфекций.

Способ применения и дозы

Взрослые

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

Рекомендуются следующие дозы:

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

1г 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 *Enterobacteriaceae, Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter spp.*), или при очень тяжелых инфекциях, рекомендуемая доза составляет до 2 г каждые 8 часов.

Доза у взрослых пациентов при нарушении функции почек

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

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

Клиренс креатинина (мл/мин)	**Доза** (на основе единицы дозы 500 мг, 1 г, 2 г)	**Частота введения**
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. Для восстановления эффективной плазменной концентрации по завершении процедуры гемодиализа необходимо вводить рекомендованную для соответствующей патологии разовую дозу меропенема. У пожилых пациентов с нормальной функцией почек или при КК более 50 мл/мин не требуется коррекция режима дозирования. Детям в возрасте от 3 мес. до 12 лет (с массой тела менее 50 кг) разовая доза для в/в введения - 10-20 мг/кг каждые 8 ч в зависимости от типа и тяжести инфекции, чувствительности микроорганизма, состояния пациента; при менингите 40 мг/кг каждые 8 часов (максимальная разовая доза 2 г). Детям с массой тела более 50 кг применяют дозы для взрослых. Опыт применения у детей с нарушениями функции почек отсутствует. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами** Совместим со следующими растворами: 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. Снижает плазменную концентрацию вальпроевой кислоты, что может привести к снижению противосудорожного эффекта. Лекарственные средства, блокирующие канальцевую секрецию, замедляют выведение и повышают концентрацию в плазме.	Меропенем выводится при гемодиализе и гемофильтрации. Если требуется продолжительное лечение меропенемом, 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. <u>Дозирование у взрослых пациентов с нарушениями функции печени.</u> У пациентов с печеночной недостаточностью нет необходимости коррекции дозы (см. раздел «Особые указания»). <u>Пожилые пациенты</u> У пожилых пациентов с нормальной функцией почек или клиренсом креатинина более 50 мл/мин не требуется коррекции дозы. <u>Дети</u> 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 с 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 Enterobacteriaceae, Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter spp.), 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 нарушениями функции печени и почек.

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 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 заболеваниями желудочно-кишечного тракта, особенно 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 установленной или подозреваемой инфекции нижних дыхательных путей тяжелого течения, вызываемой Pseudomonas aeruginosa, рекомендуется регулярное определение чувствительности возбудителя к меропенему. Опыт применения меропенема у детей с нейтропенией, с первичным или вторичным иммунодефицитом отсутствует. *В период лечения необходимо соблюдать осторожность при вождении автотранспорта и занятии потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.*	***Метод введения*** Меропенем для внутривенного применения может вводиться в виде внутривенной болюсной инъекции в течение 5 мин, либо 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 (см. раздел «Фармакокинетика»). К настоящему времени клинические данные и данные по безопасности, подтверждающие этот режим, ограничены. 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. Полученный раствор сохраняет стабильность в течение 3 ч при температуре до 25 °С и в течение 16 часов при хранении в холодильнике (2-8°С). Для приготовления раствора для внутривенных инфузий препарат следует растворить 0,9 % раствором натрия хлорида для инфузий либо 5 % раствором глюкозы, при этом концентрация раствора должна составить от 1 до 20 мг/мл. Полученный раствор сохраняет стабильность в течение 3 ч при температуре до 25 °С и в течение 24 часов при хранении в холодильнике (2-8°С), если для его приготовления был использован 0,9% раствор натрия хлорида. Раствор, приготовленный с использованием 5 % раствора глюкозы, должен быть использован немедленно. Раствор меропенема не должен замораживаться. Приготовленный раствор рекомендуется вводить сразу после приготовления (с микробиологической точки зрения), если условия приготовления раствора не исключают возможности

	микробиологической контаминации. **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, совместное введение пробенецида с меропенемом не рекомендуется. Снижает плазменную концентрацию вальпроевой кислоты, что может привести к снижению противосудорожного эффекта. Лекарственные средства, блокирующие канальцевую секрецию, замедляют выведение и повышают концентрацию в плазме. При одновременном применении с непрямыми антикоагулянтами (например, варфарин) и некоторое время после его прекращения рекомендуется частый мониторинг международного нормализованного отношения. **Особые указания** Опыта применения препарата в педиатрической практике у пациентов с нейтропенией или с 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 меропенема, 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. При развитии псевдомембранозного колита следует отменить меропенем. Противопоказано применение препаратов, тормозящих перистальтику кишечника. На фоне применения карбапенемов, в том числе, меропенема, нечасто сообщалось о возникновении судорог. Следует соблюдать осторожность при применении меропенема 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 беталактамных 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 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 меропенема у пациентов с заболеваниями печени должно проволиться под тщательным контролем активности 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 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 препарата в отношении хотя бы некоторых инфекций становится сомнительной, следует проконсультироваться у эксперта. Не рекомендуется совместный прием меропенема 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 к управлению транспортными средствами и механизмами** В период лечения необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами, механизмами и занятии потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Уполномоченный представитель Сингх Виджай Кумар