МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП 002730 - 271114
СОГЛАСОВАНО

Инструкция

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Пенемера®

Внимательно прочитайте эту инструкцию перед тем, как начать прием/использование этого лекарства.

- *Сохраните инструкцию, она может потребоваться вновь.*
- *Если у Вас возникли вопросы, обратитесь к врачу.*
- *Это лекарство назначено лично Вам, и его не следует передавать другим лицам, поскольку оно может причинить им вред даже при наличии тех же симптомов, что и у Вас.*

Регистрационный номер:

Торговое название препарата: Пенемера®.

Международное непатентованное название: меропенем.

Лекарственная форма: порошок для приготовления раствора для внутривенного введения.

Состав:

1 флакон содержит:

действующее вещество: меропенема тригидрат 570,78 мг или 1141,55 мг, что соответствует меропенему* 500,00 мг или 1000,00 мг; в*спомогательные вещества:* натрия карбонат 104,00 мг или 208,00 мг.

* из расчета содержания 876 мкг меропенема в 1 мг меропенема тригидрата.

Описание: кристаллический порошок от белого до белого с желтоватым оттенком цвета.

Фармакотерапевтическая группа: антибиотик, карбапенем.

Код АТХ: J01DH02.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Антибиотик для парентерального применения из группы карбапенемов, относительно устойчив к действию дегидропептидазы-1 (ДГП-1) человека, в связи с чем не требует дополнительного использования ингибитора ДГП-1.

Оказывает бактерицидное действие. Меропенем взаимодействует с рецепторами - специфическими пенициллинсвязывающими белками (ПСБ) на поверхности цитоплазматической мембраны, тормозит синтез пептидогликанового слоя клеточной стенки бактерий, что в итоге вызывает гибель бактерий.

Бактерицидное действие меропенема против широкого спектра аэробных и анаэробных бактерий объясняется высокой способностью меропенема проникать через клеточную стенку бактерий, высоким уровнем устойчивости к большинству бета-лактамаз и значительной аффинностью к ПСБ.

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

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

Спектр антибактериальной активности меропенема включает в себя большинство клинически значимых грамположительных и грамотрицательных аэробных и анаэробных штаммов микроорганизмов.

Патогены, чувствительные к меропенему:

Грамположительные аэробы:

Enterococcus faecalis[1] *(за исключением ванкомицин-устойчивых штаммов), 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.*

Грамотрииательные 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).

Грамотрииательные анаэробы:

Bacteroides caccae, Bacteroides fragilis, Prevotella bivia, Prevotella disiens.

Патогены, для которых актуальна проблема приобретенной резистентности:

Грамположительные аэробы:

Enterococcus faecium[1,3]

Грамотрииательные аэробы:

Род Acinetobacter, Burkholderia cepacia, Pseudomonas aeruginosa.

Патогены, обладающие природной резистентностью:

Грамотрицателъные 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 Евросоюза (ЕС).*

Фармакокинетика

При внутривенном введении (в/в) 250 мг меропенема в течение 30 мин максимальная концентрация (C_{max}) составляет около 11 мкг/мл, для дозы 500 мг - около 23 мкг/мл, для дозы 1 г - около 49 мкг/мл (абсолютной фармакокинетической пропорциональной зависимости от введенной дозы

для C_{max} и AUC (площадь под фармакинетической кривой «концентрация-время») нет). При увеличении дозы с 250 мг до 2 г плазменный клиренс уменьшается с 287 до 205 мл/мин. При в/в болюсном введении в течение 5 мин 500 мг - C_{max} около 52 мкг/мл, 1 г - около 112 мкг/мл. C_{max} в плазме крови при в/в введении 1 г препарата в течение 2 мин, 3 мин и 5 мин составили 110, 91 и 94 мкг/мл, соответственно. Через 6 ч после в/в введения 500 мг уровень меропенема в плазме крови снижается до значений 1 мкг/мл и менее.

При многократном введении меропенема с интервалом в 8 ч пациентам с нормальной функцией почек аккумуляции препарата не наблюдается. У здоровых пациентов период полувыведения ($T_{1/2}$) составляет 1 ч.

Связь с белками плазмы крови не зависит от концентрации и составляет приблизительно 2 %.

Меропенем хорошо проникает в большинство тканей и жидкостей организма, включая легкие, бронхиальный секрет, желчь, цереброспинальную жидкость, органы малого таза, кожу, фасциальную, мышечную ткань и перитонеальный экссудат, достигая концентраций, превышающих требуемые для подавления большинства бактерий.

Подвергается незначительному метаболизму в печени с образованием единственного неактивного метаболита.

Период полувыведения ($T_{1/2}$) у детей до 2 лет приблизительно 1,5-2,3 ч. В диапазоне доз 10-40 мг/кг у детей наблюдается линейная зависимость фармакокинетических параметров.

70 % препарата выводится почками в неизмененном виде в течение 12 ч, другие 28 % в качестве неактивного метаболита, 2 % выводится кишечником. Концентрация меропенема в моче, превышающая 10 мкг/мл, поддерживается в течение 5 ч после введения 500 мг.

При режимах введения 500 мг каждые 8 ч или 1 г каждые 6 ч не наблюдалось кумуляции меропенема в плазме крови и моче у добровольцев с нормальной функцией печени.

Меропенем выводится из организма с помощью гемодиализа и гемофильтрации.

У пациентов с почечной недостаточностью клиренс меропенема коррелирует с клиренсом креатинина (КК), поэтому необходима коррекция дозы.

У пожилых пациентов снижение клиренса меропенема коррелирует со снижением КК, связанным с возрастом. Отсутствует необходимость коррекции дозы у пожилых пациентов, за исключением случаев умеренной и тяжелой почечной недостаточности.

У пациентов с заболеванием печени фармакокинетика меропенема не изменяется.

Показания к применению

Меропенем показан для лечения при следующих инфекционно-воспалительных заболеваниях (монотерапия или в комбинации с другими противомикробными лекарственными средствами), вызванных одним или несколькими чувствительными к меропенему возбудителями:

- инфекции нижних дыхательных путей (в т.ч. пневмония, включая внутрибольничную);
- интраабдоминальные инфекции (в т.ч. осложненный аппендицит, перитонит);
- инфекции мочевыводящей системы (в т.ч. пиелонефрит, пиелит);
- инфекции органов малого таза, такие как эндометрит и воспалительные заболевания органов малого таза, а также пельвиоперитонит;
- инфекции кожи и мягких тканей;
- бактериальный менингит;
- септицемия;
- эмпирическое лечение (в виде монотерапии или в комбинации с противовирусными или противогрибковыми лекарственными средствами) при подозрении на инфекцию у взрослых пациентов с фебрильной нейтропенией.

Противопоказания

- гиперчувствительность к меропенему или любому из компонентов препарата;
- гиперчувствительность к другим препаратам группы карбапенемов;
- выраженная гиперчувствительность (анафилактические реакции, тяжелые кожные реакции) к другим бета-лактамным антибиотикам (например, к пенициллинам или цефалоспоринам);
- беременность;
- период грудного вскармливания;
- детский возраст до 3-х месяцев.

С осторожностью

- при одновременном применении с нефротоксичными препаратами;
- пациентам с жалобами со стороны желудочно-кишечного тракта (диарея), особенно страдающим колитами.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

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

Применение меропенема во время беременности противопоказано.

Меропенем определяется в грудном молоке животных в очень низких концентрациях. Меропенем не должен применяться в период грудного вскармливания. При необходимости применения меропенема в период лактации следует решить вопрос о прекращении грудного вскармливания.

Способ применения и дозы

Внутривенно болюсно или инфузионно.

Доза и длительность терапии устанавливаются в зависимости от вида и тяжести инфекции, а также от состояния пациента.

Рекомендованные суточные дозы:

Взрослые и дети старше 12 лет:

- при пневмонии, инфекциях мочевыводящих путей, инфекционно-воспалительных заболеваниях органов малого таза, инфекциях кожи и мягких тканей - по 500 мг каждые 8 ч;
- при госпитальной пневмонии, перитоните, подозрении на бактериальную инфекцию у пациентов с нейтропенией, септицемии - по 1000 мг каждые 8 ч;
- при менингите - по 2000 мг каждые 8 ч.

У пациентов с клиренсом креатинина (КК) менее 51 мл/мин доза должна быть скорректирована следующим образом:

Клиренс креатинина (мл/мин)	Разовая доза: доля от рекомендованной разовой дозы (500 мг, или 1000 мг, или 2000 мг)	Частота введения
26 - 50	100 % разовой дозы	Каждые 12 ч
10 - 25	50 % разовой дозы	Каждые 12 ч
< 10	50 % разовой дозы	Каждые 24 ч

Меропенем выводится при гемодиализе и гемофильтрации. Дозу препарата следует вводить после завершения сеанса гемодиализа.

Суточные дозы для пациентов, которым проводится перитонеальный гемодиализ, не установлены.

Дети в возрасте от 3 месяцев до 12 лет:

- разовая доза для в/в введения: 10 - 20 мг/кг каждые 8 ч в зависимости от тяжести инфекции, чувствительности возбудителя и состояния пациента;
- при бактериальном менингите рекомендуемая доза составляет 40 мг/кг каждые 8 ч (максимальная разовая доза 2 г).

У детей с массой тела более 50 кг используют дозы для взрослых и подростков.

Опыт применения *у детей с нарушениями функции почек и печени* отсутствует.

Метод введения

Меропенем для внутреннего применения должен вводиться в виде внутривенной болюсной инъекции в течение не менее 5 мин, либо в виде внутривенной инфузии в течение 15 - 30 мин, используя для разведения соответствующие инфузионные жидкости.

Способы приготовления растворов для внутривенного болюсного или инфузионного введения

Возможность применения меропенема в режиме продленной инфузии (до 3-х ч) базируется на фармакокинетических и фармакодинамических параметрах. В настоящее время клинические данные, 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).

Препарат Пенемера® для применения в виде *внутривенной болюсной инъекции* следует разводить стерильной водой для инъекций (5 мл на 250 мг меропенема), при этом концентрация раствора составляет приблизительно 50 мг/мл.

Препарат Пенемера® для применения в виде *внутривенной инфузии* следует разводить стерильной водой для инъекций или совместимой инфузионной жидкостью и затем еще разводить (от 50 до 200 мл) совместимой инфузионной жидкостью.

Меропенем совместим со следующими инфузионными жидкостями:

- 0,9 % раствор натрия хлорида;
- 5 % или 10 % раствор декстрозы;
- 5 % раствор декстрозы с 0,02 % раствором натрия гидрокарбоната;
- 0,9 % раствор натрия хлорида с 5 % раствором декстрозы;
- 5 % раствор декстрозы с 0,15 % раствором калия хлорида;
- 2,5 % или 10 % раствор маннитола.

Таблица стабильности приготовленных растворов при различных температурных режимах

Растворитель	Концентрация мг/мл	Длительность хранения и температурный режим (t)
Стерильная вода для инъекций	50	Не более 8 часов после приготовления при t 20 - 25°С
	50	Не более 48 ч после приготовления при t 2 - 8°С
0,9 % раствор натрия хлорида	20	Не более 8 ч при t 20 - 25°С
	20	Не более 48 ч при t 2 - 8°С
	1	Не более 8 ч при t 20 - 25°С
	1	Не более 48 ч при t 2 - 8°С
10 % раствор декстрозы	20	Не более 2 ч при t 20 - 25°С
	20	Не более 8 ч при t 2 - 8°С
	1	Не более 2 ч при t 20 - 25°С
	1	Не более 8 ч при t 2 - 8°С
5 % раствор декстрозы и 0,9 % раствор натрия хлорида	20	Не более 3 ч при t 20 - 25°С
	20	Не более 14 ч при t 2 - 8°С
	1	Не более 3 ч при t 20 - 25°С
	1	Не более 14 ч при t 2 - 8°С
0,15 % раствор калия хлорида и 5 % раствор декстрозы	20	Не более 3 ч при t 20 - 25°С
	20	Не более 14 ч при t 2 - 8°С
	1	Не более 3 ч при t 20 - 25°С
	1	Не более 14 ч при t 2 - 8°С
0,02 % раствор натрия гидрокарбоната и 5 % раствор декстрозы	20	Не более 2 ч при t 20 - 25°С
	20	Не более 8 ч при t 2 - 8°С
	1	Не более 2 ч при t 20 - 25°С
	1	Не более 8 ч при t 2 - 8°С
2,5 % или 10 % раствор маннитола	20	Не более 3 ч при t 20 - 25°С
	20	Не более 14 ч при t 2 - 8°С
	1	Не более 3 ч при t 20 - 25°С
	1	Не более 14 ч при t 2 - 8°С

При разведении меропенема должны применяться стандартные правила асептики.

Препарат Пенемера® не следует смешивать с растворами, содержащими другие препараты.

Перед употреблением разведенный раствор следует встряхнуть.

Все флаконы предназначены для одноразового использования.

Для внутривенных инъекций и инфузий рекомендуется применять свежеприготовленный раствор.

Пациенты с нарушением функции печени: коррекция дозы не требуется.

Пожилые пациенты: при нормальной функции почек и клиренсом креатинина (КК) более 50 мл/мин не требуется коррекции дозы.

Побочное действие

По данным всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) нежелательные реакции классифицированы в соответствии с их частотой развития следующим образом: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100, <1/10), нечасто (≥1/1000, <1/100), редко (≥1/10000, <1/1000) и очень редко (<1/10000); частота неизвестна – по имеющимся данным установить частоту возникновения не представлялось возможным.

*Со стороны органов кроветворения**:

часто: тромбоцитоз;

нечасто: эозинофилия, тромбоцитопения;

редко: лейкопения, нейтропения, агранулоцитоз;

очень редко: гемолитическая анемия.

Со стороны нервной системы:

нечасто: головная боль, парестезии, обморок**, галлюцинации**, депрессия**, тревожность**, повышенная возбудимость**, бессонница**.

Со стороны желудочно-кишечного тракта:

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.

Со стороны кожных покровов:

нечасто: сыпь, крапивница, кожный зуд;

очень редко: мультиформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз.

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 (АД)**, тромбоэмболия ветвей легочной артерии**.

Со стороны почек и мочевыводящих путей:

нечасто: повышение концентрации креатинина и мочевины в плазме крови.

Со стороны дыхательной системы:

нечасто: диспноэ**.

Прочее:

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 так же случаях снижения частичного тромбопластинового времени.

** Причинно-следственная связь с приемом меропенема не установлена. Однако данные побочные эффекты были выявлены при проведении клинических исследований с применением меропенема. На фоне тяжелого состояния пациентов, многочисленных заболеваний и множественной сопутствующей терапии другими лекарственными препаратами, не представлялось возможным сделать вывод о связи побочного эффекта с терапией меропенемом.

Передозировка

Возможна случайная передозировка, в частности у пациентов с нарушениями функции почек, если доза не была скорректирована.

При передозировке лечение симптоматическое.

У пациентов с нормальной функцией почек происходит быстрое выведение препарата через почки. Меропенем и его метаболит выводятся из организма с помощью гемодиализа.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Пробенецид конкурентно угнетает почечную экскрецию меропенема и таким образом увеличивает период полувыведения и плазменную концентрацию меропенема. В связи с этим совместное применение пробенецида и меропенема не рекомендуется.

Возможное воздействие меропенема на степень связи других препаратов с белками плазмы крови или метаболизм не изучалось. Однако, учитывая низкую связь с белками плазмы крови (около 2 %), можно предположить, что взаимодействия с другими препаратами быть не должно.

Меропенем может уменьшать концентрацию *вальпроевой кислоты* в сыворотке крови, в связи с чем необходимо избегать совместного применения данных лекарственных средств.

В связи с возможным усилением эффекта *пероральных антикоагулянтов* (например, варфарина) во время одновременного назначения с антибиотиками рекомендуется как можно чаще контролировать показатели международного нормализованного отношения (МНО).

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

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 степени тяжести от легких до угрожающих жизни форм. Важно помнить о возможности развития псевдомембранозного колита при возникновении диареи на фоне применения препарата Пенемера®. 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 летальным исходом) при использовании препарата Пенемера®, как и других бета-лактамных антибиотиков. Перед началом терапии меропенемом необходимо тщательно опросить пациента, обратив особое внимание на реакции гиперчувствительности к бета-лактамным антибиотикам в анамнезе. Препарат Пенемера® должен применяться с осторожностью у пациентов с указаниями в анамнезе на подобные явления. Если возникла аллергическая реакция на меропенем, то необходимо прекратить введение препарата и принять соответствующие меры.

Как и в случае применения других антибиотиков, возможен избыточный рост нечувствительных микроорганизмов, в связи с чем необходимо постоянное наблюдение за пациентом.

Лечение пациентов с заболеваниями печени должно проводиться под тщательным контролем активности «печеночных» трансаминаз и концентрации билирубина.

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 специалиста.

Применение препарата при инфекциях, вызванных метициллин-резистентным стафилококком, не рекомендуется.

Во время лечения меропенемом можно получить прямые или косвенные положительные результаты теста Кумбса.

Пациенты, придерживающиеся диеты с контролируемым содержанием натрия, должны быть проинформированы о том, что 500 мг препарата Пенемера содержит около 2,0 мЭкв натрия, а 1,0 г препарата - около 4,0 мЭкв натрия.

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

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

В период лечения препаратом Пенемера® необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и занятиями другими видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций. При появлении таких нежелательных явлений, как головная боль, парестезия и судороги, следует воздержаться от управления транспортными средствами, механизмами.

Форма выпуска

Порошок для приготовления раствора для внутривенного введения 500 мг, 1000 мг:

По 500 мг меропенема во флаконы прозрачного стекла вместимостью 20 мл, укупоренные резиновыми бромбутиловыми пробками, обжатыми алюминиевыми колпачками с защитной пластиковой крышкой голубого цвета.

По 1000 мг меропенема во флаконы прозрачного стекла вместимостью 30 мл, укупоренные резиновыми бромбутиловыми пробками, обжатыми

алюминиевыми колпачками с защитной пластиковой крышкой красного цвета.

По 10 флаконов помещают в пачку картонную вместе с инструкцией по применению.

Специальные меры предосторожности при уничтожении неиспользованного лекарственного препарата

Нет необходимости в специальных мерах предосторожности при уничтожении неиспользованного препарата Пенемера®.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 30 °С.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок годности

2 года.

Не использовать препарат после истечения срока годности, указанного на упаковке!

Условия отпуска:

По рецепту.

Производитель:

Держатель РУ: Сандоз д.д., Веровшкова 57, 1000 Любляна, Словения.

Произведено: Сандоз Прайвит Лимитед, Индия.

Претензии потребителей направлять в ЗАО «Сандоз»:

123317, Москва, Пресненская наб., д. 8, стр. 1;

телефон: (495) 660-75-09; факс: (495) 660-75-10.

Директор по развитию бизнеса,
регистрации и ценообразованию
ЗАО «Сандоз»

Геворкян А.Е.