МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП 002730- 261015
СОГЛАСОВАНО

Инструкция

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Пенемера®

порошок для приготовления раствора для внутривенного введения

500 мг, 1000 мг

Сандоз д.д., Словения

Изменение № 2

Срок введения изменений с «__»261015 20___г.

Старая редакция	Новая редакция
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,	**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 пост-антибиотическим 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	тормозит синтез пептидогликанового слоя клеточной стенки бактерий, что в итоге вызывает их гибель. *Механизм развития резистентности* Резистентность бактерий к меропенему может развиваться вследствие снижения проницаемости внешней мембраны грамотрицательных бактерий (в связи с уменьшением количества пориновых каналов), снижения сродства к целевым ПСБ, увеличения эффлюкса и выработки бета-лактамаз, способных гидролизовать карбапенемы. Перекрестной резистентности между меропенемом и препаратами, относящихся к классу хинолонов, аминогликозидов, макролидов и тетрациклинов нет. Тем не менее, бактерии могут обладать невосприимчивостью к более чем одному классу антибактериальных препаратов, когда механизм, приводящий к этой резистентности, включает снижение проницаемости внешней мембраны и/или работу эффлюксных насосов. Тесты *in vitro* показывают, что

анаэробных штаммов микроорганизмов. Патогены, чувствительные к меропенему: <u>Грамположительные аэробы:</u> *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.* <u>Грамотрииательные аэробы:</u> *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.* <u>*Грамположительные анаэробы:*</u> *Clostridium perfringens, Peptoniphilus asaccharolyticus, род*	меропенем действует синергетически с различными антибиотиками. В тестах *in vitro* и *in vivo* показано, что меропенем обладает пост-антибиотическим 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: <u>Грамположительные аэробы:</u> *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.*

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;*	*anginosus, S. constellatus, and S. intermedius), Streptococcus pneumoniae, Streptococcus pyogenes группы А.* 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]. Грамотрицательные аэробы: *Род Acinetobacter, Burkholderia*

[3] *уровень резистентности составляет ≥ 50 % в одной или нескольких странах Евросоюза (ЕС).*	*cepacia, Pseudomonas aeruginosa.* Патогены, обладающие природной резистентностью: <u>Грамотрицательные аэробы:</u> *Stenotrophomonas maltophilia, род Legionella,* <u>Другие возбудители:</u> *Chlamydophila pneumoniae, Chlamydophila psittaci, Coxiella burnetii, Mycoplasma pneumoniae.* [1] *возбудители, обладающие промежуточной чувствительностью;* [2] *все метициллин-резистентные стафилококки резистентны к меропенему.*
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.	**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	*Нарушения со стороны органов кроветворения** *часто:* тромбоцитоз; *нечасто:* эозинофилия, тромбоцитопения, лейкопения, нейтропения, агранулоцитоз, гемолитическая анемия. *Нарушения со стороны нервной системы* *часто:* головная боль; *нечасто:* парестезии, обморок**, галлюцинации**, депрессия**, тревожность**, повышенная возбудимость**, бессонница**; *редко:* судороги. *Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта* *часто:* тошнота, рвота, диарея, боль в области живота, повышение активности «печеночных» трансаминаз, щелочной фосфатазы, лактатдегидрогеназы и концентрации билирубина в сыворотке крови; *нечасто:* запор**, холестатический гепатит**, псевдомембранозный колит. *Нарушения со стороны кожных покровов* *часто:* сыпь, кожный зуд;

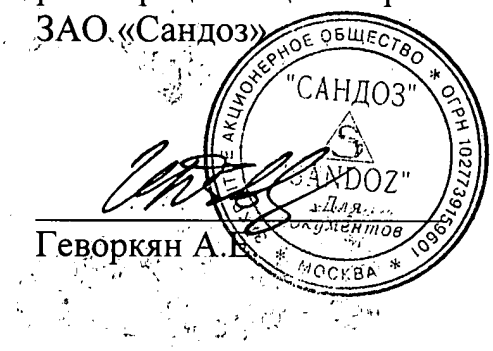
эритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз. *Со стороны иммунной системы*: *очень редко:* ангионевротический отек, проявления анафилаксии. *Со стороны сердечно-сосудистой системы*: *нечасто*: сердечная недостаточность**, остановка сердца**, тахикардия**, брадикардия**, инфаркт 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	*нечасто:* крапивница, мультиформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз. *Нарушения со стороны иммунной системы* *нечасто:* ангионевротический отек, проявления анафилаксии. *Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы* *нечасто:* сердечная недостаточность**, остановка сердца**, тахикардия**, брадикардия**, инфаркт миокарда**, снижение или повышение артериального давления (АД)**, тромбоэмболия ветвей легочной артерии**. *Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей* *нечасто:* повышение концентрации креатинина и мочевины в плазме крови. *Нарушения со стороны дыхательной системы* *нечасто:* диспноэ**. *Прочее* *часто:* местные реакции - воспаление, боль;

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.	*нечасто:* тромбофлебит, боль в месте введения, вагинальный кандидоз и кандидоз слизистой оболочки полости рта. * Сообщалось о случаях положительной прямой или непрямой пробы Кумбса, а также 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.
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	**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 применения с антибиотиками и некоторое время после его прекращения рекомендуется как можно чаще контролировать показатели международного нормализованного отношения (МНО). Специфических данных о возможных лекарственных взаимодействиях (за исключением пробенецида) нет. Применение меропенема во время	на степень связи других препаратов с белками плазмы крови или метаболизм не изучалось. Однако, учитывая низкую связь меропенема с белками плазмы крови (около 2 %), можно предположить, что взаимодействия с другими препаратами быть не должно. Совместный прием карбапенемов и препаратов вальпроевой кислоты приводил 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 совместный прием препарата Пенемера® и препаратов вальпроевой кислоты. В связи с возможным усилением эффекта *пероральных антикоагулянтов* (например, варфарина) во время одновременного применения с антибиотиками и некоторое время после его прекращения рекомендуется как можно чаще контролировать показатели международного нормализованного отношения

приема других препаратов не сопровождалось развитием неблагоприятных фармакологических взаимодействий.	(МНО). Специфических данных о возможных лекарственных взаимодействиях (за исключением пробенецида) нет. Применение меропенема во время приема других препаратов не сопровождалось развитием неблагоприятных фармакологических взаимодействий.

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



Геворкян А.Е.