МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-002730- 110817
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

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 № 3

Срок введения изменений с «__»_____ 20___г.

Старая редакция	Новая редакция
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.	**Состав**: 1 флакон содержит: *действующее вещество:* меропенема тригидрат 570,4 мг или 1140,8 мг, что соответствует меропенему* 500,0 мг или 1000,0 мг; *вспомогательное вещество:* натрия карбонат 103,9 мг или 207,8 мг. * из расчета содержания 876 мкг меропенема в 1 мг меропенема тригидрата.
Описание: кристаллический порошок от белого до белого с желтоватым оттенком цвета.	**Описание**: кристаллический порошок от белого до светло-желтого цвета.
Способ применения и дозы Внутривенно болюсно или инфузионно.	**Способ применения и дозы** Взрослые Доза и продолжительность терапии

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	Каждые

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

Рекомендуются следующие суточные дозы:

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

1 г 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.

Безопасность приема дозы 2 г в виде

	дозы	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* болюсной инъекции недостаточно изучена.

Доза у взрослых пациентов при нарушении функции почек

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

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 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.

Дозирование у взрослых пациентов с нарушениями функции печени

У пациентов с печеночной

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	недостаточностью нет необходимости коррекции дозы. Пожилые пациенты У пожилых пациентов с нормальной функцией почек или клиренсом креатинина более 50 мл/мин не требуется коррекция дозы. Дети 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 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.

стерильной водой для инъекций (5 мл на 250 мг меропенема), при этом концентрация раствора составляет 50 мг/мл. Для приготовления раствора для *внутривенных инфузий* препарат следует растворить 0,9 % раствором натрия хлорида либо 5 % раствором декстрозы, при этом концентрация раствора должна составлять от 1 до 20 мг/мл. *Меропенем совместим со следующими инфузионными жидкостями*: • стерильная вода для инъекций; • 0,9 % раствор натрия хлорида; • 5 % раствор декстрозы. Полученный раствор сохраняет стабильность в течение 3 ч при температуре до 25 °С и в течение 16 ч при хранении в холодильнике (2-8°С), если для его приготовления была использована стерильная вода для инъекций. Полученный раствор сохраняет стабильность в течение 3 ч при температуре до 25 °С и в течение 24 ч при хранении в холодильнике (2-8°С), если для его приготовления был	Безопасность приема дозы 40 мг/кг в виде болюсной инъекции недостаточно изучена. Нет опыта применения препарата у детей с нарушениями функции печени и почек. ***Метод введения*** Меропенем для внутривенного применения может вводиться в виде внутривенной болюсной инъекции в течение не менее 5 мин либо в виде 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. К настоящему времени клинические данные и данные по безопасности, подтверждающие этот режим, ограничены. Для приготовления раствора для внутривенных болюсных инъекций меропенем следует растворить стерильной водой для инъекций (5 мл на 250 мг меропенема), при этом концентрация раствора составляет

использован 0,9 % раствор хлорида натрия. Раствор, приготовленный с использованием 5 % раствора декстрозы, должен быть использован немедленно. *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.	50 мг/мл. Полученный раствор сохраняет стабильность в течение 3 ч при температуре до 25 °С и в течение 16 ч при хранении в холодильнике (2-8 °С), если для его приготовления была использована стерильная вода для инъекций. Для приготовления раствора для внутривенных инфузий меропенем следует растворить 0,9 % раствором натрия хлорида для инфузий либо 5 % раствором декстрозы (глюкозы) для инфузий, 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 ч при хранении в холодильнике (2-8 °С), если для его приготовления был использован 0,9 % раствор хлорида натрия для инфузий. Раствор, приготовленный с использованием 5 % раствора декстрозы, 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.
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. *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**,	**Побочное действие** В целом меропенем характеризуется хорошей переносимостью. В редких случаях побочные эффекты приводили к отмене терапии. Серьезные неблагоприятные реакции редки. 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. *Нарушения со стороны крови и лимфатической системы** *часто:* тромбоцитоз; *нечасто:* эозинофилия, тромбоцитопения; *редко:* лейкопения, нейтропения,

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; *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	агранулоцитоз; *очень редко:* гемолитическая анемия. *Нарушения со стороны нервной системы* *нечасто:* головная боль, парестезии, обморок**, галлюцинации**, депрессия**, тревожность**, повышенная возбудимость**, бессонница**; *редко:* судороги. *Нарушения 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. *Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей* *нечасто:* сыпь, кожный зуд, крапивница; *очень редко:* мультиформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсический

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; *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	эпидермальный некролиз; *частота неизвестна*: лекарственная сыпь с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром). *Нарушения со стороны иммунной системы* *нечасто:* ангионевротический отек, проявления анафилаксии. *Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы* *очень редко:* 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 крови. *Нарушения со стороны дыхательной системы* *нечасто:* одышка**. *Прочее* *часто:* местные реакции - воспаление, тромбофлебит, боль в месте введения;

тяжелого состояния пациентов, многочисленных заболеваний и множественной сопутствующей терапии другими лекарственными препаратами, не представлялось возможным сделать вывод о связи побочного эффекта с терапией меропенемом.	*редко:* 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. Побочные эффекты были выявлены в исследовании, включавшем 2904 иммунокомпетентных взрослых пациентов, получавших терапию меропенемом в дозе 500 мг или 1000 мг каждые 8 часов для лечения инфекций, не затрагивающих центральную нервную систему. У 36-ти пациентов терапия была прекращена вследствие развития нежелательных явлений, в 5-ти случаях не исключена связь летального исхода с проводимой терапией. 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.
Особые указания Как и при использовании других антибиотиков, при применении меропенема в режиме монотерапии у пациентов, находящихся в	**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®. При развитии псевдомембранозного колита следует отменить препарат. Противопоказано применение препаратов, тормозящих перистальтику кишечника. Имеются клинические и лабораторные признаки перекрестных аллергических реакций между другими карбапенемами и бета-лактамными антибиотиками,	критическом состоянии с выявленной инфекцией нижних дыхательных путей, вызванной *Pseudomonas aeruginosa* или при подозрении на нее, рекомендуется регулярное проведение теста на чувствительность возбудителя к антибактериальным препаратам. В редких случаях при применении меропенема, как и при применении практически всех антибиотиков, возможно развитие псевдомембранозного колита, тяжесть которого может варьировать от легких до угрожающих жизни форм. Важно помнить о возможности развития псевдомембранозного колита при возникновении диареи на фоне применения препарата Пенемера®. При развитии псевдомембранозного колита следует отменить препарат и назначить специфическое лечение. Противопоказано применение препаратов, тормозящих перистальтику кишечника. Имеются клинические и лабораторные признаки перекрестных аллергических реакций

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	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 при применении 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 с осторожностью применяться 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, на фоне применения меропенема возможен избыточный рост нечувствительных микроорганизмов, в связи с чем

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. При применении карбапенемов, в том числе меропенема, нечасто сообщалось о возникновении судорог. Следует соблюдать осторожность при применении препарата у пациентов со сниженным	необходимо постоянное наблюдение за состоянием пациента. В период применения меропенема необходимо тщательно мониторировать показатели функции печени ввиду риска развития гепатотоксических эффектов (нарушение функции печени с холестазом и цитолизом). Лечение пациентов с заболеваниями печени должно проводиться под тщательным контролем активности «печеночных» трансаминаз и концентрации билирубина. Распространенность приобретенной антибиотикорезистентности некоторых возбудителей (Enterobacteriaceae, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp.) 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

порогом судорожной готовности. 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.	инфекций становится сомнительной, следует проконсультироваться у специалиста. Применение препарата при инфекциях, вызванных метициллин-резистентным стафилококком, не рекомендуется. При применении карбапенемов, в том числе меропенема, нечасто сообщалось о возникновении судорог. Следует соблюдать осторожность при применении препарата у пациентов со сниженным порогом судорожной готовности. Во время лечения меропенемом могут отмечаться положительные результаты при проведении прямой или непрямой пробы Кумбса. Пациенты, придерживающиеся диеты с ограничением потребления натрия, должны быть проинформированы о том, что препарат Пенемера® в дозе 500 мг содержит около 2,0 ммоль натрия, а в дозе 1000 мг – около 4,0 ммоль натрия. Опыта применения препарата в педиатрической практике у пациентов с нейтропенией или с первичным или вторичным

	иммунодефицитом нет.
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.	**Форма выпуска** Порошок для приготовления раствора для внутривенного введения, 500 мг, 1000 мг *Первичная упаковка* По 500 мг меропенема помещают во флаконы из прозрачного стекла (тип I, Евр. Ф.) вместимостью 20 мл, укупоренные серыми резиновыми галобутиловыми пробками (Евр. Ф.), обжатыми алюминиевыми колпачками («flip-off») с защитной пластиковой крышкой голубого цвета. По 1000 мг меропенема помещают во флаконы из прозрачного стекла (тип I, Евр. Ф.) вместимостью 30 мл, укупоренные серыми резиновыми галобутиловыми пробками (Евр. Ф.), обжатыми алюминиевыми колпачками («flip-off») с защитной пластиковой крышкой красного цвета. *Вторичная упаковка* По 10 флаконов помещают в пачку картонную вместе с инструкцией по применению.

Срок годности 2 года. Не использовать препарат после истечения срока годности, указанного на упаковке!	**Срок годности** 3 года. Не использовать препарат после истечения срока годности, указанного на упаковке.
Производитель: *Держатель РУ*: Сандоз д.д., Веровшкова 57, 1000 Любляна, Словения. *Произведено*: «Сандоз Прайвит Лимитед», промышленная зона ТТК (Транс Тхане Крик), M.I.D.C., участки № D-31 и D-32, Турбхе, Нави Мумбаи - 400705, штат Махараштра, Индия.	**Производитель** *Держатель РУ:* Сандоз д.д., Веровшкова 57, 1000 Любляна, Словения. *Произведено:* Савиор Лайфтек Корпорейшн, ул. Ке-Жонг 29, Чунань Чен, уезд Мяоли 35053, Тайвань.

Руководитель группы
развития препаратов
ЗАО «Сандоз»

Горожанин А.В.