ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА САЙРОНЕМ

(информация для специалистов)

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Сайронем

Международное непатентованное название: Меропенем

Химическое название: (4R, 5S, 6S) - 3 - [(3S, 5S) - 5 - (диметилкарбамоил) - 3 - пирролидин - 3 - илсульфанил] - 6 - [(1R) - 1-гидроксиэтил] - 4-метил - 7 – оксо – 1 - азабицикло[3.2.0] гепт - 2-ен - 2-карбоновой кислоты тригидрат

Лекарственная форма: порошок для приготовления раствора для внутривенного введения

Состав:

В одном флаконе содержится:	**Сайронем 0,5 г**	**Сайронем 1 г**
Активное вещество:		
меропенем тригидрат	570 мг	1140 мг
что эквивалентно меропенему безводному	500 мг	1000 мг
Вспомогательные вещества:		
натрия карбонат	104 мг	208 мг

Описание: Порошок белого или белого с желтоватым оттенком цвета.

Фармакотерапевтическая группа:
Антибиотик - карбапенем.
Код АТХ: J01DH02

Фармакологическое действие

Фармакодинамика:

Меропенем – антибиотик для парентерального применения из группы карабапенемов, оказывает бактерицидное действие (подавляет синтез клеточной стенки бактерий), легко проникает через клеточную стенку бактерий, устойчив к действию большинства бета-лактамаз.

В отличие от имипенема меропенем практически не разрушается в почечных канальцах дегидропептидазой-1 (не нуждается в сочетании с циластатином - специфическим ингибитором дегидропептидазы-1) и, соответственно, не образуются нефротоксические продукты распада, обладает высоким аффинитетом к белкам, связывающим пенициллин.

Бактерицидные и бактериостатические концентрации практически не различаются.

Взаимодействует с рецепторами - специфическими пенициллинсвязывающими белками на поверхности цитоплазматической мембраны, тормозит синтез пептидогликанового слоя клеточной стенки, подавляет транспептидазу, способствует высвобождению аутолитических ферментов клеточной стенки, что в итоге вызывает ее повреждение и гибель бактерий.

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

Грамположительные аэробы:

Enterococcus faecalis (включая ванкомицин-устойчивые штаммы), *Staphylococcus aureus* (пенициллиназоНЕпродуцирующие и пенициллиназопродуцирующие [метициллин-чувствительные]); *Streptococcus agalactiae, Streptococcus pneumoniae* (только пенициллин-чувствительные); *Streptococcus pyogenes, Viridans group streptococci.*

Грамотрицательные аэробы:

Escherichia coli, Haemophilus influenzae (пенициллиназоНЕпродуцирующие и пенициллиназопродуцирующие), *Klebsiella pneumoniae, Neisseria meningitides, Pseudomonas aeruginosa, Proteus mirabilis.*

Анаэробные бактерии:

Bacteroides fragilis , Bacteroides thetaiotaomicron, Peptostreptococcus spp.

Меропенем эффективен *in vitro в отношении* нижеуказанных микроорганизмов, однако клинически его эффективность при заболеваниях, вызываемых этими возбудителями, не доказана:

Грамположительные аэробы:

Staphylococcus epidermidis (пенициллиназоНЕпродуцирующие и пенициллиназопродуцирующие [метициллин-чувствительные]).

Грамотрицательные аэробы:

Acinetobacter spp., Aeromonas hydrophila, Campylobacter jejuni, Citrobacter diversus, Citrobacter freundii, Enterobacter cloacae, Haemophilus influenzae (ампициллин-устойчивые, пенициллиназоНЕпродуцирующие штаммы), *Hafnia alvei, Klebsiella oxytoca, Moraxella catarrhalis* (пенициллиназоНЕпродуцирующие и пенициллиназопродуцирующие), *Morganella morganii, Pasteurella multocida, Proteus vulgaris, Salmonella spp., Serratia marcescens, Shigella spp., Yersinia enterocolitica.*

Анаэробные бактерии:

Bacteroides distasonis, Bacteroides ovatus, Bacteroides uniformis, Bacteroides ureolyticus, Bacteroides vulgatus , Clostridium difficile, Clostridium perfringens, Eubacterium lentum, Fusobacterium spp., Prevotella bivia, Prevotella intermedia, Prevotella melaninogenica, Porphyromonas asaccharolytic, Propionibacterium acnes.

Фармакокинетика: Внутривенное введение в течение 30 мин 250 мг меропенема здоровым добровольцам создает максимальную концентрацию в плазме крови (Cmax) равную примерно 11 мкг/мл, 500 мг - 23 мкг/мл и 1000 мг - 49 мкг/мл (зависимости Cmax и площади под кривой «концентрация-время» (AUC) от величины введенной дозы не отмечено).

При увеличении дозы меропенема с 250 до 2000 мг клиренс уменьшается с 287 до 205 мл/мин. При внутривенном струйном введении в течение 5 мин 500 мг Cmax составляет 52 мкг/мл, 1000 мг - 112 мкг/мл.

Cmax в плазме после внутривенного введения 1000 мг препарата в течение 2 мин, 3 мин, и 5 мин составляют, соответственно, 110, 91 и 94 мкг/мл.

Через 6 ч после внутривенного введения 500 мг концентрация меропенема в плазме крови снижается до значений 1 мкг/мл и ниже.

При многократном введении меропенема с 8-ми часовым интервалом пациентам с нормальной функцией почек кумуляции препарата не наблюдается. Подвергается незначительному метаболизму в печени с образованием единственного неактивного метаболита. У пациентов с нормальной функцией почек период полувыведения составляет примерно 1 ч.

Связь с белками плазмы составляет примерно 2%.

Около 70% внутривенной дозы меропенема выводится почками в неизмененном виде в течение 12 ч. Концентрации меропенема в моче, превышающие 10 мкг/мл, поддерживаются в течение 5 ч после введения дозы 500 мг.

Меропенем хорошо проникает в большинство тканей и биологических жидкостей организма, в т.ч. в цереброспинальную жидкость у пациентов с бактериальным менингитом, достигая концентраций, превышающих требуемые для уничтожения большинства бактерий.

Особенности фармакокинетики в различных возрастных группах

Фармакокинетика меропенема у детей такая же, как у взрослых. Период полувыведения меропенема у детей до 2 лет приблизительно 1,5–2,3 ч, в диапазоне доз 10–40 мг/кг наблюдается линейная зависимость фармакокинетических параметров меропенема.

У пациентов пожилого возраста клиренс меропенема снижается, коррелируя со снижением клиренса креатинина.

Почечная недостаточность

Клиренс меропенема у пациентов с почечной недостаточностью коррелирует с клиренсом креатинина. Таким больным необходима коррекция дозы. Выводится при гемодиализе.

Печеночная недостаточность

Исследования фармакокинетики у пациентов с заболеваниями печени показали, что данные патологические изменения не оказывают влияния на фармакокинетику меропенема.

Показания к применению:

Сайронем для внутривенного введения показан для лечения инфекционно-воспалительных заболеваний у детей и взрослых (монотерапия или в комбинации с другими противомикробными средствами), вызванных одним или несколькими чувствительными к меропенему возбудителями:

- инфекции нижних дыхательных путей (в т.ч. пневмонии, включая госпитальные);
- внутрибрюшные инфекции (в т.ч. осложненный аппендицит, пери-

тонит, 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 средствами) при подозрении на инфекцию у взрослых пациентов с фебрильными эпизодами с нейтропенией.

Опыта применения препарата у детей с нейтропенией, с первичным или вторичным иммунодефицитом нет.

Противопоказания:

Повышенная чувствительность к меропенему, детский возраст до 3 месяцев.

С осторожностью:

при одновременном назначении с нефротоксичными препаратами;

лицам с заболеваниями желудочно-кишечного тракта (особенно страдающим хроническими колитами), а также с тяжелой почечной недостаточностью;

лицам, имевшим в анамнезе аллергические реакции на другие бета-лактамные антибиотики.

Беременность и лактация

Беременность

Безопасность применения меропенема у женщин во время беременности не изучалась. Исследования на животных не показали какого-либо неблагоприятного действия на развивающийся плод.

Сайронем не должен применяться во время беременности, за исключением случаев, когда потенциальное польза от его применения для матери превышает возможный риск для плода.

Лактация

Меропенем определяется в грудном молоке животных в очень низких концентрациях. Сайронем не должен применяться у кормящих грудью женщин, за исключением тех случаев, когда потенциальное преимущество от его применения для матери превышает возможный риск для ребенка. При применении препарата в период лактации следует рассмотреть вопрос о прекращении грудного вскармливания.

Способ применения и дозы:

Сайронем вводят внутривенно струйно в течение 5 минут (в разведении стерильной водой для инъекций из расчета 1 мл на 50 мг, либо капельно в течение 15-30 минут (в разведении 50-200 мл совместимой инфузионной жидкостью).

Сайронем можно растворять в следующих растворах:

- 0,9% раствор натрия хлорида;
- 5% и 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 0,225% раствором натрия хлорида;
- 5% раствор декстрозы с 0,15% раствором калия хлорида;
- 2,5% или 10% раствор маннитола.

Полученный раствор представляет собой прозрачную бесцветную или светло-желтую жидкость. Сайронем нельзя смешивать с другими лекарственными средствами.

При разведении Сайронема следует соблюдать стандартный режим асептики и антисептики. Разведенный раствор перед введением необходимо встряхнуть. Все флаконы предназначены только для однократного применения.

Взрослые

Дозы и продолжительность терапии устанавливают в зависимости от типа и тяжести инфекции и состояния пациента.

Рекомендуются следующие суточные дозы:

– 500 мг внутривенно каждые 8 ч при пневмонии, инфекциях мочевыводящего тракта, инфекционно-воспалительных заболеваниях органов малого таза, инфекциях кожи и мягких тканей;

– 1 г внутривенно каждые 8 ч при госпитальных пневмониях, перитоните, при подозрении на бактериальную инфекцию у пациентов с нейтропенией, а также септицемии.

При лечении менингита рекомендуемая доза составляет 2 г каждые 8 ч.

Режим дозирования у взрослых пациентов при нарушении функции почек

У пациентов с клиренсом креатинина менее 51 мл/мин дозы должны быть снижены следующим образом:

Клиренс креатинина	**Доза** (на основе рекомендованных выше разовых доз 0.5, 1 или 2 г)	**Частота введения**
26–50 мл/мин	одна доза	каждые 12 ч
10–25 мл/мин	1/2 дозы	каждые 12 ч
< 10 мл/мин	1/2 дозы	каждые 24 ч

Меропенем выводится при гемодиализе. Если требуется продолжительное лечение Сайронемом, рекомендуется, чтобы разовая доза (исходя из типа и тяжести инфекции) вводилась по завершении процедуры гемодиализа, чтобы восстановить эффективную концентрацию препарата в плазме крови.

Опыта применения Сайронема у больных, находящихся на перитонеальном диализе, нет.

Режим дозирования у взрослых пациентов с нарушениями функции печени

У больных с печеночной недостаточностью нет необходимости в кор-

рекции дозы (см. раздел «Особые указания»).

Режим дозирования у пожилых пациентов

У пациентов пожилого возраста с нормальной функцией почек или снижением клиренса креатинина не ниже 50 мл/мин не требуется коррекции дозы.

Режим дозирования у детей

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 препарат следует применять в дозе, аналогичной используемой у взрослых.

При менингите рекомендуемая доза составляет 40 мг/кг каждые 8 ч.

Эффективность и переносимость препарата у детей в возрасте до 3 мес не установлена, в связи с чем назначение Сайронема детям данной возрастной категории не рекомендуется.

Нет опыта применения препарата у детей с нарушением функции печени и почек.

Побочное действие:

Местные реакции: воспаление, тромбофлебит, болезненность в месте введения; некроз тканей с сопутствующим подъемом креатинфосфокиназы (при внутримышечном введении).

Системные реакции

Аллергические реакции: в редких случаях могут возникать системные аллергические реакции (гиперчувствительность). Эти реакции могут проявляться в виде ангионевротического отека и анафилактического шока, а также кожной сыпи, зуда, крапивницы. В редких случаях могут наблюдаться серьезные кожные реакции, такие как многоформная (экссудативная) эритема, синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз.

Пищеварительная система: боли в эпигастральной области, тошнота, рвота, диарея, холестатический гепатит, гипербилирубинемия, повышение активности "печеночных" трансаминаз и щелочной фосфатазы, лактатдегидрогеназы, редко - кандидоз слизистой оболочки полости рта, псевдомембранозный энтероколит.

Сердечно-сосудистая система: развитие или усугубление сердечной недостаточности, остановка сердца, тахикардия или брадикардия, снижение или повышение артериального давления, обмороки, инфаркт миокарда, тромбоэмболия ветвей легочной артерии.

Система кроветворения: анемия, тромбоцитоз, эозинофилия, тромбоцитопения, лейкопения и нейтропения (включая единичные случаи агранулоцитоза). У некоторых пациентов возможна положительная прямая или непрямая проба Кумбса, уменьшение частичного тромбопластинового времени.

Мочевыделительная система: дизурия, отеки, нарушение функции почек (гиперкреатининемия, повышение концентрации мочевины в плазме), гематурия.

Нервная система: головная боль, парестезии, бессонница, повышенная возбудимость, тревожность, депрессия, нарушение сознания, галлюцинации. Сообщалось о развитии судорог, хотя их причинно-следственная связь с применением меропенема не доказана.

Прочие: вагинальный кандидоз.

Передозировка:

В связи с быстрым выведением препарата почками передозировка маловероятна, но она может возникнуть во время лечения пациентов с нарушением функции почек. Лечение передозировки симптоматическое. У пациентов с почечной недостаточностью гемодиализ эффективно выводит меропенем и его метаболиты.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами:

Меропенем фармацевтически несовместим с гепарином.

Ганцикловир повышает риск развития генерализованных судорог.

Меропенем проявляет антагонизм при взаимодействии с бета-лактамными антибиотиками.

Лекарственные препараты, блокирующие канальцевую секрецию, замедляют выведение и увеличивают концентрацию меропенема в плазме.

Совместное назначение меропенема с потенциально нефротоксичными препаратами повышает риск развития нефротоксических реакций.

Возможное влияние меропенема на связь с белками плазмы крови других лекарственных препаратов не изучалось, однако учитывая его слабый аффинитет (см. кинетику) к белкам плазмы крови, взаимодействие с другими препаратами на этом уровне маловероятно.

Меропенем может снижать концентрацию вальпроевой кислоты в сыворотке крови до субтерапевтической, что может потребовать коррекции ее дозы.

Особые указания:

Перед назначением меропенема необходимо тщательно собрать у больного аллергологический анамнез, обратив особое внимание на переносимость других бета-лактамных антибиотиков (требуется осторожность при его назначении больным с реакциями гиперчувствительности на них в анамнезе). При развитии аллергических реакций на Сайронем необходима его отмена и принятие соответствующих мер.

Применение Сайронема у пациентов с заболеваниями печени следует проводить под контролем активности сывороточных трансаминаз и уровня билирубина в крови.

В процессе лечения возможно развитие устойчивости возбудителей, в связи с чем, длительное лечение проводят под постоянным контролем распространения резистентных штаммов.

При появлении немотивированной диареи на фоне приема меропенема 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 Сайронемом инфекций дыхательных путей тяжелого течения, вызванной Pseudomonas aeruginosa, рекомендуется регулярное определение чувствительности возбудителя.

Как и в случае применения других антибиотиков, на фоне Сайронема возможен рост нечувствительных к нему микроорганизмов.

Применение в педиатрии

Эффективность и безопасность применения Сайронема у детей в возрасте до 3 месяцев не установлена. Нет данных относительно применения препарата у детей с нарушенной функцией печени и/или почек. Нет опыта применения меропенема у детей с нейтропенией или с первичным/вторичным иммунодефицитом.

Влияние на способность управлять автомобилем и работу с техникой

Специальных исследований по влиянию Сайронема на скорость психомоторных реакций не проводилось, однако учитывая спектр его фармакологической активности не следует ожидать существенного влияния на способность управлять автомобилем и другой техникой.

Форма выпуска:

Порошок для приготовления раствора для внутривенного введения по 0,5 или 1,0 г меропенема в бесцветных стеклянных флаконах, закрытых резиновыми пробками, обжатыми алюминиевыми колпачками и пластмассовыми крышечками.

По 1 или 10 флаконов в пачке картонной вместе с инструкцией по медицинскому применению.

Хранение: Список Б.

В сухом, защищенном от света месте, при температуре не выше 30 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска из аптек: По рецепту.

Срок годности: 2 года.

Не использовать препарат по истечении срока годности.

Производитель:

SIMPEX

Симпекс Фарма Пвт.Лтд

Б-4/160, Сафдарджанг Энклев, Нью Дели - 110 029, Индия.

Эксклюзивный поставщик:
КОРАЛ-МЕД
CORAL-MED

Претензии принимаются по адресу: ЗАО"Корал-мед" 119571, г. Москва, ул. 26 Бакинских комиссаров, д.9 оф.62. Тел.: (495) 935-76-65. факс: (495) 434-44-31

В случае упаковки на Открытом акционерном обществе "Химико-фармацевтический комбинат "АКРИХИН"

Претензии принимаются по адресу: Открытое акционерное общество "Химико-фармацевтический комбинат "АКРИХИН"

142450, Московская область, Ногинский район, г. Старая Купавна, ул. Кирова, 29. Тел.: (495) 702-95-06; Факс: (495) 702-95-03.

Представитель фирмы Арора Раджеш

И.о. директора ИДК ЭЛС А.Н. Васильев