МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛСР-004345/09 - 270815
СОГЛАСОВАНО

ИНСТРУКЦИЯ
по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Сайронем

порошок для приготовления раствора для внутривенного введения, 0,5 г, 1,0 г

Симпекс Фарма Пвт. Лтд., Индия

Изменение № 2

Дата внесения Изменения «____» 270815 2015 г.

Старая редакция	Новая редакция
ИНСТРУКЦИЯ **ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ** **ПРЕПАРАТА** **САЙРОНЕМ** (информация для специалистов)	МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ **ИНСТРУКЦИЯ** по применению лекарственного препарата для медицинского применения **САЙРОНЕМ**
Международное непатентованное название: Меропенем	**Международное непатентованное название:** меропенем (meropenem)
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	**Лекарственная форма**: порошок для приготовления раствора для внутривенного введения

Старая редакция	Новая редакция
Состав: В одном флаконе содержится: **Сайронем 0,5 г** / **Сайронем 1 г** *Активное вещество:* меропенем тригидрат что эквивалентно меропенему безводному: 570 мг / 1140 мг; 500 мг / 1000 мг *Вспомогательные вещества:* натрия карбонат: 104 мг / 208 мг	**СОСТАВ** В одном флаконе содержится: **Сайронем 0,5 г** / **Сайронем 1,0 г** *Активное вещество:* меропенема тригидрат, эквивалентный безводному меропенему: 570 мг / 1140 мг; 500 мг / 1000 мг *Вспомогательное вещество:* натрия карбонат: 104 мг / 208 мг
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 дегидро-пептидазы-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 -	**ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА** **Фармакодинамика** Меропенем – антибиотик класса карбапенемов, предназначен для парентерального применения, относительно устойчив к дегидропептидазе-1 (ДГП-1) человека, не требует дополнительного введения ингибитора ДГП-1. Меропенем оказывает бактерицидное действие за счет воздействия на синтез клеточной стенки бактерий. Высокая бактерицидная активность меропенема в отношении широкого спектра аэробных и анаэробных бактерий объясняется высокой способностью меропенема проникать через клеточную стенку бактерий, высоким уровнем стабильности к большинству β-лактамаз и значительной аффинностью к различным пенициллинсвязывающим белкам (ПСБ). Минимальные бактерицидные концентрации (МБК) обычно такие же, как и

Старая редакция	Новая редакция
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 пенициллиназо- продуцирующие [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	минимальные ингибирующие концентрации (МИК). Для 76% протестированных видов бактерий соотношение МБК/МИК было 2 или меньше. Тесты *in vitro* показывают, что меропенем действует синергетически с различными антибиотиками. В тестах *in vitro* и *in vivo* показано, что меропенем обладает постантибиотическим эффектом. Микроорганизмы могут обладать одним или несколькими из перечисленных механизмов резистентности к меропенему: нарушение проницаемости клеточной стенки грамотрицательных бактерий из-за нарушения синтеза поринов; уменьшение сродства к целевым ПСБ; активация механизмов эффлюкса; продукция β-лактамаз, под действием которых происходит гидролиз карбапенемов. Единственные рекомендуемые критерии чувствительности к меропенему основываются на фармакокинетике препарата и на корреляции клинических и микробиологических данных – диаметр зоны и МИК, определяемых для соответствующих возбудителей. **Категория возбудителя** / **Диаметр зоны (мм)** Чувствительный / ≥ 14 Промежуточный / От 12 до 13 Резистентный / ≤ 11 В следующей таблице приведены пороговые значения МИК меропенема в отношении различных бактериальных патогенов в клинических условиях:

Старая редакция	Новая редакция

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.

Патогены	Чувствительность (мг/л)	Резистентность (мг/л)
Enterobacteriaceae	≤ 2	> 8
Pseudomonas	≤ 2	> 8
Acinetobacter	≤ 2	> 8
Streptococcus групп A, B, C, G	≤ 2	> 2
Streptococcus pneumoniae[1]	≤ 2	> 2
Другие стрептококки	2	2
Enterococcus[5]	-	-
Staphylococcus[2]	зависит от наличия чувствительности к метициллину	
Haemophilus influenzae[1], Moraxella catarrhalis	≤ 2	> 2
Neisseria meningitidis[2,3]	≤ 0,25	> 0,25
Грамположительные анаэробы	≤ 2	> 8
Грамотрицательные анаэробы	≤ 2	> 8
Неспецифические пороговые значения[4]	≤ 2	> 8

[1]: Порог чувствительности для *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae* при менингите – 0,25 мг/л;

[2]: Штаммы, для которых МИК выше порога чувствительности редки или не выявляются в настоящее время. При выявлении такого штамма тест на МИК проводится повторно, при подтверждении результата штамм отправляют в справочную лабораторию, а штамм считается резистентным до получения подтвержденного клинического эффекта относительно него.

[3]: Значения, используемые только при менингите.

[4]: Для всех остальных возбудителей, согласно фармакокинетическим и

Старая редакция	Новая редакция
	фармакодинамическим данным, без учета специфики распределения МИК конкретных патогенов. [5]: Тест чувствительности не рекомендован, поскольку данный возбудитель не является оптимальной целью для меропенема. Чувствительность к меропенему должна определяться с помощью стандартных методов. Эффективность препарата в отношении патогенов, перечисленных ниже, подтверждена опытом клинического применения: Патогены, чувствительные к меропенему: Грамположительные аэробы: *Enterococcus faecalis*[1], *Staphylococcus aureus* (метициллин-чувствительный)[2] Род *Staphylococcus* (метициллин-чувствительный), включая *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus agalactiae группы B* Группа *Streptococcus milleri (S. anginosus, S. constellatus, S. intermedius), Streptococcus pneumoniae, Streptococcus pyogenes группы A* Грамотрицательные аэробы: *Citrobacter freudii, Citrobacter koseri, Enterobacter aerogenes, Enterobacter cloacae, Escherichia coli, Haemophilus influenza, 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)*

Старая редакция	Новая редакция
	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 cepacia, Pseudomonas aeruginosa* Патогены, обладающие природной резистентностью: Грамотрицательные 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, резистентные к меропенему.
Фармакокинетика: Внутривенное введение в течение 30 мин 250 мг меропенема здоровым добровольцам создает максимальную концентрацию в плазме крови (Сшах) равную примерно 11 мкг/мл, 500 мг - 23 мкг/мл и 1000 мг - 49 мкг/мл (зависимости Сшах 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	**Фармакокинетика** Внутривенное струйное введение в течение 30 минут меропенема здоровым добровольцам приводит к максимальной концентрации (Cmax) в плазме крови, равной примерно 11 мкг/мл для дозы 250 мг, 23 мкг/мл для дозы 500 мг и 49 мкг/мл для дозы 1 г. Однако, в отношении Cmax и площади под фармакокинетической кривой «концентрация-время» (AUC) нет абсолютной фармакокинетической

Старая редакция	Новая редакция
введении в течение 5 мин 500 мг Стах составляет 52 мкг/мл, 1000 мг - 112 мкг/мл. Стах 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 фармакокинетыки в различных	пропорциональной зависимости от введенной дозы. Отмечено уменьшение плазменного клиренса с 287 мл/мин до 205 мл/мин для доз от 250 мг до 2 г. Внутривенная болюсная инъекция препарата меропенем здоровым добровольцам в течение 5 мин приводит к максимальной концентрации в плазме крови, равной примерно 52 мкг/мл для дозы 500 мг и 112 мкг/мл – для дозы 1 г. Через 6 ч после внутривенного введения 500 мг концентрация меропенема в плазме крови снижается до значений 1 мкг/мл и ниже. Продленная (до 3-х часов) инфузия карбапенемов может привести к оптимизации их фармакокинетических и фармакодинамических параметров. При стандартной 30-минутной инфузии у здоровых добровольцев двух доз 500 мг и 2000 мг каждые 8 ч значение % T>МИК (соотношение между периодом времени, когда концентрация препарата превышает МИК, и интервалом дозирования; МИК=4 мкг/мл) составило соответственно 30% и 58%. При введении добровольцам тех же доз методом 3-часовой инфузии каждые 8 часов показатель % T>МИК увеличился до 43% и 73%, соответственно для 500 мг и 2000 мг. Средняя плазменная концентрация у здоровых добровольцев после внутривенного болюсного введения в течение 10 мин 1000 мг превышала МИК 4 мкг/мл для 42% интервала дозирования по сравнению с 59% при 3-часовой инфузии 1000 мг.

Старая редакция	Новая редакция
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.	Меропенем хорошо проникает в большинство тканей и жидкостей организма, в том числе в цереброспинальную жидкость пациентов с бактериальным менингитом, достигая концентраций, превышающих требуемые для подавления большинства бактерий. В незначительных количествах проникает в грудное молоко. При многократном введении меропенема с интервалом в 8 ч пациентам с нормальной функцией почек кумуляции не наблюдается. У пациентов с нормальной функцией почек период полувыведения составляет примерно 1 ч. Связывание с белками плазмы крови составляет примерно 2%. Единственный метаболит меропенема микробиологически неактивен. Около 70% внутривенной дозы меропенема выводится почками в неизмененном виде в течение 12 ч, после чего определяется незначительная почечная экскреция. Концентрации меропенема в моче, превышающие 10 мкг/мл, поддерживаются в течение 5 ч после введения дозы 500 мг. При режимах введения 500 мг каждые 8 ч или 1 г каждые 6 ч не наблюдалось кумуляции меропенема в плазме крови и в моче у здоровых добровольцев с нормальной функцией печени. Исследования у детей показали, что фармакокинетика меропенема у детей и у взрослых сходная. Период полувыведения меропенема у детей до 2 лет приблизительно 1,5-2,3 ч, в диапазоне доз 10-40 мг/кг

Старая редакция	Новая редакция
	наблюдается линейная зависимость. *Почечная недостаточность* Исследования фармакокинетики у пациентов с почечной недостаточностью показали, что клиренс меропенема коррелирует с клиренсом креатинина (КК). У таких пациентов необходима коррекция дозы. Изучение фармакокинетики у пожилых пациентов выявило снижение клиренса меропенема, которое коррелировало с возрастным снижением КК. Меропенем выводится при гемодиализе с клиренсом ориентировочно в 4 раза превышающим клиренс меропенема у пациентов с анурией. *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 инфекци- онно-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.	**ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ** *Взрослые и дети старше 3 месяцев:* Инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительными к меропенему микроорганизмами (эффективность препарата доказана как в монотерапии, так и в комбинации с другими антимикробными средствами при лечении полимикробных инфекций): • инфекции нижних дыхательных путей (пневмонии, включая нозокомиальные пневмонии);

Старая редакция	Новая редакция
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 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.	• интраабдоминальные инфекции (осложненный аппендицит, перитонит); • инфекции мочевыводящей системы (пиелонефрит, пиелит); • инфекции кожи и мягких тканей (рожа, импетиго, вторично инфицированные дерматозы); • бактериальный менингит; • септицемия; • инфекционно-воспалительные заболевания органов малого таза (включая эндометрит). Эмпирическое лечение (в монотерапии или в комбинации с противовирусными или противогрибковыми препаратами) при подозрении на бактериальную инфекцию у взрослых пациентов с фебрильными эпизодами на фоне нейтропении.
Противопоказания: Повышенная чувствительность к меропенему, детский возраст до 3 месяцев.	**ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ** Повышенная чувствительность к меропенему, другим компонентам препарата и другим карбапенемам, выраженная повышенная чувствительность (анафилактические реакции, тяжелые кожные реакции) к другим бета-лактамным антибиотикам (т.е. пенициллинам или цефалоспоринам); детский возраст (до 3 месяцев).
С осторожностью: при одновременном назначении с нефротоксичными препаратами;	**С ОСТОРОЖНОСТЬЮ** При одновременном применении с нефротоксичными препаратами, пациентам с

Старая редакция	Новая редакция
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.	жалобами со стороны желудочно-кишечного тракта, особенно с колитами.
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.	**ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ** Безопасность применения препарата Сайронем во время беременности не изучалась. Препарат Сайронем не должен применяться во время беременности, за исключением случаев, когда потенциальное польза от его применения для матери превышает возможный риск для плода. В каждом случае препарат должен применяться под строгим наблюдением врача. При необходимости применения препарата в период лактации следует решить вопрос о прекращении грудного вскармливания. Получены данные о выделении меропенема с грудным молоком.
Способ применения и дозы: Сайронем вводят внутривенно струйно в течение 5 минут (в разведении стерильной	**СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ** Внутривенно болюсно в течение не менее 5 минут, либо в виде внутривенной инфузии

Старая редакция	Новая редакция
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% о 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 мочевы- водящего	в течение 15-30 минут. Возможность применения препарата Сайронем в режиме продленной инфузии (до 3-х часов) базируется на фармако-кинетических и фармакодинамических параметрах. К настоящему времени клинические данные и данные по безопасности, подтверждающие этот режим, ограничены. Дозы и продолжительность терапии должны устанавливаться в зависимости от типа и тяжести инфекции, и состояния пациента. Рекомендуются следующие суточные дозы: *Взрослые и дети старше 12 лет:* 0,5 г внутривенно каждые 8 ч при пневмонии, инфекциях мочевыводящей системы, инфекционно-воспалительных заболеваниях органов малого таза, инфекциях кожи и мягких тканей. 1 г внутривенно каждые 8 ч при госпитальной пневмонии, перитоните, подозрении на бактериальную инфекцию у больных с нейтропенией, а также септицемии. При бактериальном менингите рекомендуемая доза составляет 2 г каждые 8 ч. Безопасность введения дозы 2 г в виде болюсной инъекции недостаточно изучена. При хронической почечной недостаточности дозу корректируют в зависимости от КК: при КК 26-50 мл/мин – по 0,5-1-2 г 2 раза в сутки, 10-25 мл/мин – по 250-500-1000 мг 2 раза в сутки, менее 10 мл/мин – по 250-500-

Старая редакция	Новая редакция
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 перитоне- альном диализе, нет.	1000 мг 1 раз в сутки. Меропенем выводится при гемодиализе. Если требуется продолжительное лечение, рекомендуется, чтобы единица дозы (определяется в зависимости от типа и тяжести инфекции) вводилась по завершении процедуры гемодиализа, чтобы восстановить эффективную концентрацию в плазме крови. В настоящее время нет данных об опыте применения препарата Сайронем у пациентов, находящихся на перитонеальном диализе. У пациентов с печеночной недостаточностью коррекции дозы не требуется. У пожилых пациентов с нормальной функцией почек или КК более 50 мл/мин коррекции дозы не требуется. *Дети от 3 мес до 12 лет:* Рекомендуемая доза для внутривенного введения составляет 10-20 мг/кг массы тела каждые 8 ч в зависимости от типа и тяжести инфекции, чувствительности патогенного микроорганизма и состояния пациента. У детей с массой тела более 50 кг следует применять дозы для взрослых. При менингите рекомендуемая доза составляет 40 мг/кг каждые 8 ч. Безопасность введения дозы 40 мг/кг в виде болюсной инъекции недостаточно изучена. Нет опыта применения препарата у детей с нарушением функции печени и почек. *Приготовление растворов* Для приготовления раствора для внутривенных болюсных инъекций препарат

Старая редакция	Новая редакция
Режим дозирования у взрослых пациентов с нарушениями функции печени У больных с печеночной недостаточностью нет необходимости в коррекции 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.	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 ч при хранении в холодильнике (2-8°С). Для приготовления раствора для внутривенных инфузий препарат следует растворить 0,9% раствором натрия хлорида, либо 5% раствором декстрозы (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 ч при хранении в холодильнике (2-8°С), если для его приготовления был использован 0,9% раствор натрия хлорида. Раствор, приготовленный с использованием 5% раствора декстрозы (глюкозы), должен быть использован немедленно. Приготовленный раствор рекомендуется вводить сразу после приготовления (с микробиологической точки зрения), если условия приготовления раствора не исключают возможности микробиологической контаминации. Препарат Сайронем не должен смешиваться с растворами, содержащими другие препараты. При разведении препарата следует соблюдать стандартный режим асептики. Все флаконы предназначены только для однократного применения.
Побочное действие: *Местные реакции:* воспаление,	**ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ** В целом, меропенем характеризуется

Старая редакция	Новая редакция

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, псевдомембраноз- ный 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, тромбо-

хорошей переносимостью. В редких случаях побочные эффекты приводили к отмене терапии. Серьезные нежелательные реакции редки.

Частота побочных реакций приведена в таблице в виде следующей градации: очень часто (>1/10); часто (>1/100, <1/10); нечасто (>1/1000, <1/100); редко (>1/10000, <1/1000); очень редко (<1/10000) в соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения.

Органы и системы	Побочные эффекты
Система кроветворения*	*Часто:* тромбоцитоз
	Нечасто: эозинофилия, тромбоцитопения
	Редко: лейкопения, нейтропения, агранулоцитоз
	Очень редко: гемолитическая анемия
Нервная система	*Нечасто:* головная боль, парестезия, обморок**, галлюцинации**, депрессия**, тревога**, повышенная возбудимость**, бессонница**
	Редко: судороги
Пищеварительная система	*Часто:* тошнота, рвота, диарея, повышение активности "печеночных" трансаминаз, щелочной фосфатазы, лактатдегидрогеназы, гипербилирубинемия
	Нечасто: запор**,

Старая редакция	Новая редакция
цитопения, 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.	
	холестатический гепатит**
	Очень редко: псевдомембранозный колит
Кожа и подкожная клетчатка	*Нечасто:* кожная сыпь, крапивница, кожный зуд
	Очень редко: мультиформная экссудативная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз
Иммунная система	*Очень редко:* ангионевротический отек, проявление анафилаксии
Сердечно-сосудистая система	*Нечасто:* сердечная недостаточность**, остановка сердца**, тахикардия**, брадикардия**, инфаркт миокарда**, снижение или повышение артериального давления**, тромбоэмболия ветвей легочной артерии**
Почки и мочевыводящие пути	*Нечасто:* гиперкреатининемия, повышение концентрации мочевины в плазме крови
Дыхательная система	*Нечасто:* диспноэ
Прочие	*Часто:* местные реакции – воспаление, тромбофлебит, болезненность в месте введения
	Редко: вагинальный

Старая редакция	Новая редакция
	кандидоз, 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 приёмом препарата меропенема не установлена.
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.	**ПЕРЕДОЗИРОВКА** Случайная передозировка возможна во время лечения, особенно у пациентов с нарушенной функцией почек при этом возможно усиление дозозависимых побочных эффектов. Лечение в случае передозировки должно быть симптоматическим. При гемодиализе происходит быстрая элиминация мерепенема.
Взаимодействие с другими лекарственными препаратами: 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	**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 крови. Так как эффективность и длительность действия меропенема, вводимого без пробенецида, являются адекватными, совместное введение пробенецида с меропенемом не рекомендуется.

Старая редакция	Новая редакция
препаратов не изучалось, однако, оно представляется маловероятным, учитывая слабый аффинитет меропенема к белкам плазмы крови (см. раздел «Фармакокинетика»). Меропенем может снижать концентрацию вальпроевой кислоты в плазме крови до субтерапевтической.	Возможное действие меропенема на степень связи других препаратов с белками плазмы крови или метаболизм не изучалось. Связь меропенема с белками плазмы крови низкая (около 2%), поэтому взаимодействия с другими препаратами, основанного на механизме вытеснения из связи с белками плазмы крови, не ожидается. Меропенем может уменьшать концентрацию вальпроевой кислоты в сыворотке крови. У некоторых пациентов может быть достигнута концентрация ниже терапевтической. Совместное применение карбапенемов и вальпроевой кислоты приводило 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 совместное применение меропенема и вальпроевой кислоты. У пациентов, получающих антибактериальные препараты, часто отмечалось усиление антикоагулянтного действия одновременно принимаемых пероральных антикоагулянтов, включая варфарин. Риск развития данного эффекта варьируется в зависимости от вида инфекции, возраста и общего состояния пациента, поэтому влияние антибиотиков на повышение международного нормализованного отношения (МНО) оценить трудно. При одновременном применении антибиотиков и пероральных антикоагулянтов рекомендуется тщательно контролировать МНО во время и сразу после применения данных препаратов.

Старая редакция	Новая редакция
	Специфических данных о возможных лекарственных взаимодействиях (за исключением пробенецида) нет.
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,	**ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ** Опыта применения препарата Сайронем в педиатрической практике у пациентов с нейтропенией или с первичным или с вторичным иммунодефицитом нет. В монотерапии известной или подозреваемой инфекции нижних дыхательных путей тяжелого течения, вызванной *Pseudomonas aeruginosa*, рекомендуется регулярное определение чувствительности возбудителя. На фоне применения карбапенемов, в том числе меропенема, нечасто сообщалось о возникновении судорог, поэтому следует соблюдать осторожность при применении препарата у пациентов со сниженным порогом судорожной готовности. При применении препарата Сайронем может наблюдаться развитие псевдомембранозного колита (токсин, продуцируемый *Clostridium difficile*, является одной из основных причин колитов, связанных с антибиотикотерапией), который может варьировать по тяжести от легких до угрожающих жизни форм. Важно помнить о возможности развития псевдомембранозного колита при возникновении диареи на фоне лечения. При развитии псевдомембранозного колита следует отменить препарат. Противопоказано применение препаратов, тормозящих перистальтику кишечника. На фоне применения карбапенемов, в том

Старая редакция	Новая редакция
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.	числе меропенема, нечасто сообщалось о возникновении судорог. Следует соблюдать осторожность при применении препарата Сайронем у пациентов со сниженным порогом судорожной готовности. Пациенты, имеющие в анамнезе повышенную чувствительность к карбапенемам, пенициллинам или другим бета-лактамным антибиотикам, могут проявлять повышенную чувствительность к меропенему. Перед началом лечения необходимо тщательно опросить пациента на предмет наличия аллергических реакций в анамнезе. При возникновении аллергической реакции на меропенем, необходимо прекратить введение препарата и принять соответствующие меры. Лечение пациентов с заболеваниями печени должно проводиться под тщательным контролем активности "печеночных" трансаминаз и концентрации билирубина. Как и в случае применения других антибактериальных препаратов, 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

Старая редакция	Новая редакция
	резистентность такова, что эффективность препарата в отношении хотя бы некоторых инфекций становится сомнительной, следует проконсультироваться у эксперта. Не рекомендуется применение препарата Сайронем при инфекциях, вызванных метициллин-резистентными штаммами *Staphylococcus spp.*
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.	**ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ, МЕХАНИЗМАМИ** В период лечения необходимо соблюдать осторожность при вождении автотранспорта и занятии потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.
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.	**ФОРМА ВЫПУСКА** Порошок для приготовления раствора для внутривенного введения, 0,5 г, 1,0 г. Количество препарата, содержащее 0,5 г меропенема в бесцветный стеклянный флакон объемом 10 мл или 20 мл; или 1,0 г меропенема в бесцветный стеклянный флакон объемом 20 мл или 30 мл, закрытый резиновой пробкой, обжатый алюминиевым колпачком и пластмассовой крышечкой. 1 или 10 флаконов в пачку картонную вместе с инструкцией по применению. ***В случае упаковки на ОАО «Химико-фармацевтический комбинат «АКРИХИН»:*** 1 или 10 флаконов вместе с инструкцией по

Старая редакция	Новая редакция
	применению помещают в пачку из картона для потребительской тары подгрупп хромовый или хром-эрзац по ГОСТ 7933-89.
Хранение: Список Б. В сухом, защищенном от света месте, при температуре не выше 30 °С. Хранить в недоступном для детей месте.	**УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ** В сухом, защищенном от света месте, при температуре не выше 30°С. Хранить в недоступном для детей месте.
Срок годности: 2 года. Не использовать препарат по истечении срока годности.	**СРОК ГОДНОСТИ** 4 года. Не применять препарат по истечении срока годности, указанного на упаковке.
Условия отпуска из аптек: По рецепту.	**УСЛОВИЯ ОТПУСКА** Отпускают по рецепту.
	НАИМЕНОВАНИЕ И АДРЕС ЮРИДИЧЕСКОГО ЛИЦА, НА ИМЯ КОТОРОГО ВЫДАНО РЕГИСТРАЦИОННОЕ УДОСТОВЕРЕНИЕ Симпекс Фарма Пвт. Лтд., Б-4/160, Сафдарджанг Энклав, Нью Дели – 110029, Индия
Производитель: SIMPEX Симпекс Фарма Пвт. Лтд Б-4/160, Сафдарджанг Энклев, Нью Дели - 110 029, Индия.	**ПРОИЗВОДИТЕЛЬ** SIMPEX Симпекс Фарма Пвт. Лтд., Завод: 809, Керала Джи. Ай. Ди. Си. Индастриал Эстейт, около Бавла, Ахмедабад 382220, Индия

Старая редакция	Новая редакция
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.	**ПРЕТЕНЗИИ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ ПРИНИМАЮТСЯ ПО АДРЕСУ:** КОРАЛ-МЕД CORAL-MED 119530, г. Москва, Очаковское шоссе, д. 34, тел.: +7 (495) 935-76-65, e-mail: info@coralmed.ru ***В случае упаковки на ОАО «Химико-фармацевтический комбинат «АКРИХИН» указывается:*** **ПРОИЗВОДИТЕЛЬ:** Симпекс Фарма Пвт. Лтд., Завод: 809, Керала Джи. Ай. Ди. Си. Индастриал Эстейт, около Бавла, Ахмедабад 382220, Индия **УПАКОВЩИК И ВЫПУСКАЮЩИЙ КОНТРОЛЬ:** ОАО «Химико-фармацевтический комбинат «АКРИХИН», 142450, Московская область, Ногинский район, г. Старая Купавна, ул. Кирова, д. 29, тел.: +7 (495) 702-95-06, факс: +7 (495) 702-95-03. **ПРЕТЕНЗИИ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ ПРИНИМАЮТСЯ ПО АДРЕСУ:** ОАО «Химико-фармацевтический комбинат «АКРИХИН», 142450, Московская область, Ногинский район, г. Старая Купавна, ул. Кирова, д. 29, тел.: +7 (495) 702-95-06, факс: +7 (495) 702-95-03.

SIMPEX PHARMA INDIA New Delhi

Представитель фирмы Е.Е. Киселева