

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ  
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА  
**МЕРОПЕНЕМ-АЛВИЛС**

**Регистрационный номер:****Торговое наименование:** Меропенем-АЛВИЛС**Международное непатентованное или группировочное наименование:** меропенем**Лекарственная форма:** порошок для приготовления раствора для внутривенного введения**Состав:**

1 флакон содержит:

Дозировка 0,5 г*Действующее вещество:* меропенема тригидрат 570,0 мг в пересчете на меропенем безводный 500,0 мг.*Вспомогательное вещество:* натрия карбонат (безводный) 104,0 мг в пересчете на натрий 45,1 мг.Дозировка 1,0 г*Действующее вещество:* меропенема тригидрат 1140,0 мг в пересчете на меропенем безводный 1000,0 мг.*Вспомогательное вещество:* натрия карбонат (безводный) 208,0 мг в пересчете на натрий 90,2 мг.**Описание:** белый или белый с желтоватым оттенком порошок.**Фармакотерапевтическая группа:** антибактериальные средства системного действия; другие бета-лактамы антибактериальные средства; карбапенемы.**Код АТХ:** J01DH02**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 бета-лактамаз и значительной аффинностью к различным пенициллинсвязывающим белкам (ПСБ). Минимальные бактерицидные концентрации (МБК) обычно такие же, как и минимальные ингибирующие концентрации (МИК). Для 76 % протестированных видов бактерий соотношение МБК/МИК было 2 или меньше. Тесты *in vitro* показывают, что меропенем действует синергично 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 пуринов; уменьшение сродства к целевым пенициллинсвязывающим белкам (ПСБ); активация механизмов эффлюкса; продукция бета-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        | $\geq 14$         |
| Промежуточный         | от 12 до 13       |
| Резистентный          | $\leq 11$         |

В следующей таблице приведены принятые в Европейском Союзе пороговые значения МИК меропенема в отношении бактериальных патогенных микроорганизмов в клинических условиях:

| Патогены                                     | Чувствительность (мг/л)                           | Резистентность (мг/л) |
|----------------------------------------------|---------------------------------------------------|-----------------------|
| <i>Enterobacteriaceae</i>                    | $\leq 2$                                          | $> 8$                 |
| <i>Pseudomonas</i>                           | $\leq 2$                                          | $> 8$                 |
| <i>Acinetobacter</i>                         | $\leq 2$                                          | $> 8$                 |
| <i>Streptococcus</i> групп А, В, С, G        | $\leq 2$                                          | $> 2$                 |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> <sup>1</sup> | $\leq 2$                                          | $> 2$                 |
| Другие стрептококки                          | 2                                                 | 2                     |
| <i>Enterococcus</i> <sup>5</sup>             | -                                                 | -                     |
| <i>Staphylococcus</i> <sup>2</sup>           | Зависит от наличия чувствительности к метициллину |                       |
| <i>Haemophilus influenzae</i> <sup>1</sup>   | $\leq 2$                                          | $> 2$                 |

|                                                    |        |        |
|----------------------------------------------------|--------|--------|
| <i>Moraxella catarrhalis</i>                       |        |        |
| <i>Neisseria meningitidis</i> <sup>2,3</sup>       | ≤ 0,25 | > 0,25 |
| Грамположительные анаэробы                         | ≤ 2    | > 8    |
| Грамотрицательные анаэробы                         | ≤ 2    | > 8    |
| Неспецифические<br>пороговые значения <sup>4</sup> | ≤ 2    | > 8    |

<sup>1</sup> Порог чувствительности для *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae* при менингите – 0,25 мг/мл.

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

<sup>3</sup> Значения, используемые только при менингите.

<sup>4</sup> Для всех остальных возбудителей, согласно фармакокинетическим и фармакодинамическим данным, без учета специфики распределения МИК конкретных патогенных микроорганизмов.

<sup>5</sup> Тест чувствительности не рекомендован, поскольку данный возбудитель не является оптимальной целью для меропенема.

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

Эффективность препарата в отношении патогенных микроорганизмов, перечисленных ниже, подтверждена опытом клинического применения и руководствами по антибактериальной терапии.

Патогены, чувствительные к меропенему:

*Грамположительные аэробы: Enterococcus faecalis*<sup>1</sup>, *Staphylococcus aureus*<sup>2</sup> (метициллин-чувствительный); род *Staphylococcus* (метициллин-чувствительный), включая *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus agalactiae* группы В, группа *Streptococcus milleri* (*S. anginosus*, *S. constellatus*, *S. intermedius*), *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* группы А.

*Грамотрицательные аэробы: Citrobacter freundii*, *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*<sup>1</sup>), 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 burnetti*, *Mycoplasma pneumoniae*).

- 1- возбудители, обладающие промежуточной чувствительностью;
- 2- все метициллин-резистентные стафилококки, резистентные к меропенему.

### **Фармакокинетика**

#### **Абсорбция**

Внутривенное введение в течение 30 мин меропенема здоровым добровольцам приводит к максимальной концентрации 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 1000 мг. Однако, в отношении максимальной концентрации ( $C_{max}$ ) и площади под фармакокинетической кривой «концентрация-время» (AUC) нет абсолютной фармакокинетической пропорциональной зависимости от введенной дозы. Отмечено уменьшение плазменного клиренса с 287 до 205 мл/мин для доз от 250 до 2000 мг. Внутривенная болюсная инъекция меропенема здоровым добровольцам в течение 5 мин приводит к максимальной концентрации в плазме, равной примерно 52 мкг/мл для дозы 500 мг и 112 мкг/мл – для дозы 1000 мг. Через 6 часов 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 часов 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-х часовой инфузии каждые 8 часов показатель %T>МИК увеличился до 43 и 73 %, соответственно для 500 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-х часовой инфузии 1000 мг.

#### *Распределение*

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.

#### *Биотрансформация*

При многократном введении меропенема с интервалом в 8 часов пациентам с нормальной функцией почек кумуляции меропенема не наблюдается. У пациентов с нормальной функцией почек период полувыведения ( $T_{1/2}$ ) составляет примерно 1 час.

#### *Элиминация*

Около 70 % внутривенной дозы меропенема выводится почками в неизменном виде в течение 12 часов, 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 часов или 1000 мг каждые 6 часов не наблюдалось кумуляции меропенема в плазме крови и в моче у добровольцев с нормальной функцией печени.

Единственный метаболит меропенема микробиологически неактивен.

#### *Почечная недостаточность*

Исследования фармакокинетики у пациентов с почечной недостаточностью показали, что клиренс меропенема коррелирует с клиренсом креатинина. У таких пациентов необходима коррекция дозы. Изучение фармакокинетики у пожилых лиц выявило снижение клиренса меропенема, которое коррелировало с возрастным снижением клиренса креатинина.

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.

#### *Дети*

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 часа, в диапазоне доз 10-40 мг/кг наблюдается линейная зависимость.

### **Показания к применению**

Меропенем показан для лечения у детей (старше 3 мес) и взрослых следующих инфекционно-воспалительных заболеваний, вызванных одним или несколькими чувствительными к меропенему возбудителями:

- пневмонии, включая нозокомиальные пневмонии;
- инфекции мочевыводящей системы;
- инфекции брюшной полости;
- инфекционно-воспалительные заболевания органов малого таза, такие как эндометрит;
- инфекции кожи и ее структур;
- менингит;
- септицемия.

Эмпирическая терапия взрослых пациентов с предполагаемой инфекцией с симптомами фебрильной нейтропении в режиме монотерапии или в комбинации с противовирусными или противогрибковыми препаратами.

Эффективность меропенема доказана как в режиме монотерапии, так и в комбинации с другими антимикробными средствами при лечении полимикробных инфекций.

Применение меропенема внутривенно было эффективным для лечения муковисцидоза и хронических инфекций нижних дыхательных путей как в режиме монотерапии, так и в комбинации с другими антибактериальными препаратами. Эрадикация микроорганизмов не всегда была подтверждена.

### **Противопоказания**

Гиперчувствительность к меропенему, к вспомогательным веществам или другим препаратам группы карбапенемов в анамнезе.

Выраженная гиперчувствительность (анафилактические реакции, тяжелые кожные реакции) к любому антибактериальному средству, имеющему бета-лактадную структуру (т.е. к пенициллинам или цефалоспорином).

Детский возраст до 3-х месяцев.

### **С осторожностью**

Одновременное применение с потенциально нефротоксичными препаратами.

Пациентам с жалобами со стороны желудочно-кишечного тракта (диарея), особенно страдающими колитами.

### **Применение при беременности и в период грудного вскармливания**

#### ***Беременность***



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

Применение препарата во время беременности не рекомендуется, за исключением тех случаев, когда предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода. В каждом случае препарат должен применяться только под строгим наблюдением врача.

### **Период грудного вскармливания**

Меропенем в незначительных количествах проникает в грудное молоко.

Меропенем-АЛВИЛС не должен применяться в период грудного вскармливания, за исключением тех случаев, когда потенциальное преимущество для матери от применения препарата превышает возможный риск для ребенка. Оценив преимущество для матери, следует принять решение о прекращении грудного вскармливания либо об отмене препарата.

### **Способ применения и дозы**

#### **Режим дозирования**

Доза и продолжительность терапии 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;

1000 мг 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 2000 мг 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 2000 мг каждые 8 часов.

Безопасность приема дозы 2000 мг в виде болюсной инъекции недостаточно изучена.

### **Особые группы пациентов**

#### **Пациенты с нарушением функции почек**

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

| Клиренс креатинина<br>(мл/мин) | Доза (на основе единицы дозы 500 мг,<br>1000 мг, 2000 мг) | 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 часов  |

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.

#### *Пациенты с нарушением функции печени*

У пациентов с печеночной недостаточностью нет необходимости в коррекции дозы (см. раздел «Особые указания»).

#### *Пациенты пожилого возраста*

У пациентов пожилого возраста с нормальной функцией почек или с клиренсом креатинина более 50 мл/мин не требуется коррекции дозы.

#### *Дети*

Для детей в возрасте от 3 месяцев до 12 лет рекомендуемая доза для внутривенного введения составляет 10-20 мг/кг массы тела каждые 8 часов в зависимости от типа и тяжести инфекции, чувствительности патогенного микроорганизма и состояния пациента.

У детей с массой тела более 50 кг применяют 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.

Безопасность приема дозы 40 мг/кг в виде болюсной инъекции недостаточно изучена.

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

#### *Способ применения*

Меропенем-АЛВИЛС для внутривенного введения может вводиться в виде внутривенной болюсной инъекции в течение не менее 5 минут, либо в виде внутривенной инфузии в течение 15-30 минут; для разведения следует использовать соответствующие инфузионные жидкости.



Возможность применения меропенема в режиме пролонгированной инфузии (до 3-х часов) базируется на фармакокинетических и фармакодинамических параметрах (см. раздел «Фармакокинетика»). К настоящему времени клинические данные и данные по безопасности, подтверждающие этот режим, ограничены.

Для приготовления раствора для внутривенных болюсных инъекций препарат Меропенем-АЛВИЛС следует растворить стерильной водой для инъекций (10 мл на 500 мг или 20 мл на 1000 мг меропенема), 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 часов при хранении в холодильнике (2-8 °С).

Для приготовления раствора для внутривенных инфузий препарат Меропенем-АЛВИЛС 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 часов при хранении в холодильнике (2-8 °С), если для его приготовления был использован 0,9 % раствор натрия хлорида. Раствор, приготовленный с использованием 5 % раствора глюкозы, должен быть использован немедленно.

Раствор препарата Меропенем-АЛВИЛС 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**

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

Частота развития нежелательных реакций после применения препарата классифицирована по системно-органным классам в соответствии со словарем для регуляторной деятельности MedDRA с указанием частоты их возникновения, согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ): *очень часто* ( $\geq 1/10$ ), *часто* ( $\geq 1/100$ , но  $< 1/10$ ), *нечасто* ( $\geq 1/1000$ , но  $< 1/100$ ), *редко* ( $\geq 1/10000$ , но  $< 1/1000$ ), *очень редко* ( $< 1/10000$ ), *частота неизвестна* (недостаточно данных для оценки частоты развития).

**Инфекции и инвазии:** *нечасто* – вагинальный кандидоз и кандидоз слизистой оболочки полости рта.

**Нарушения со стороны крови и лимфатической системы\*:** *часто* – тромбоцитоз; *нечасто* – эозинофилия, тромбоцитопения, лейкопения, нейтропения; *частота неизвестна* – агранулоцитоз\*\*\*, гемолитическая анемия\*\*\*.

**Нарушения со стороны нервной системы:** часто – головная боль; нечасто – судороги, парестезия, обморок\*\*, галлюцинации\*\*, депрессия\*\*, тревожность\*\*, повышенная возбудимость\*\*, бессонница\*\*; редко – делирий\*\*\*.

**Желудочно-кишечные нарушения:** часто – тошнота, рвота, диарея, повышение активности «печеночных» трансаминаз, щелочной фосфатазы, лактатдегидрогеназы и концентрации билирубина в сыворотке крови; нечасто – запор\*\*, холестатический гепатит\*\*, повышение активности гамма-глутамилтрансферазы; частота неизвестна – псевдомембранозный колит\*\*\*.

**Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:** часто – сыпь; нечасто – крапивница, кожный зуд; частота неизвестна – токсический эпидермальный некролиз\*\*\*, мультиформная эритема\*\*\*, синдром Стивенса-Джонсона\*\*\*, лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром)\*\*\*, острый генерализованный экзантематозный пустулез\*\*\*.

**Нарушения со стороны иммунной системы:** очень редко – ангионевротический отек\*\*\*, проявления анафилаксии\*\*\*.

**Нарушения со стороны сердца:** 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 в крови, повышение концентрации мочевины в крови.

**Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:** нечасто – диспноэ\*\*.

**Общие расстройства и нарушения в месте введения:** часто – местные реакции – воспаление; нечасто – тромбофлебит, боль в месте введения.

\*Сообщалось о случаях положительной прямой или непрямой пробы Кумбса, а также о случаях снижения частичного тромбопластинового времени.

\*\*Причинно-следственная связь с приемом препарата меропенема не установлена.

Побочные эффекты наблюдали в исследовании, включавшем 2904 иммунокомпетентного взрослого пациента, получавшего терапию меропенемом (500 мг или 1000 мг каждые 8 ч) вследствие инфекций, не затрагивающих ЦНС. У 36-ти пациентов терапия была прекращена вследствие 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.

\*\*\* Побочные эффекты, идентифицированные в пострегистрационном периоде.

### **Передозировка**

Возможна случайная передозировка во время лечения, особенно у пациентов с нарушением функции почек.

Лечение в случае передозировки должно быть симптоматическим. В норме происходит быстрая элиминация препарата через почки. У пациентов с нарушениями функции почек гемодиализ эффективно удаляет меропенем и его метаболит.

### **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. 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 предполагается.

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 меропенема и препаратов вальпроевой кислоты. Применение меропенема во время приема других препаратов не сопровождалось развитием неблагоприятных фармакологических взаимодействий. Исследования по изучению взаимодействия меропенема с другими препаратами (за исключением пробенецида) не проводились. Неоднократно сообщалось о случаях усиления антикоагулянтного эффекта при совместном приеме не прямых антикоагулянтов (например, варфарина) и антибактериальных препаратов. Риск усиления антикоагулянтного эффекта может зависеть от характера инфекции, возраста и общего состояния пациента, поэтому оценить влияние антибактериального препарата на увеличение международного нормализованного отношения (МНО) сложно.

Во время совместного приема антибактериального препарата и непрямого антикоагулянта и некоторое время после его прекращения рекомендуется частый мониторинг МНО.

### **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 неё, рекомендуется регулярное проведение теста на чувствительность. Тяжелые кожные нежелательные реакции, такие как синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, лекарственная реакция с эозинофилией и системными синдромами (DRESS-синдром), мультиформная эритема, острый генерализованный экзантематозный пустулез, наблюдались у пациентов, получающих терапию меропенемом (см. раздел «Побочное действие»). В случае появления признаков и симптомов, свидетельствующих о развитии указанных реакций, следует незамедлительно отменить терапию меропенемом и рассмотреть альтернативное лечение.

В редких случаях при применении меропенема, как и при применении практически всех антибиотиков, наблюдается развитие псевдомембранозного колита, который может варьировать по тяжести от легких до угрожающих жизни форм. Важно помнить о возможности развития псевдомембранозного колита при возникновении диареи на фоне применения меропенема. При развитии псевдомембранозного колита следует отменить меропенем. Противопоказано применение препаратов, тормозящих перистальтику кишечника.

На фоне применения карбапенемов, в том числе меропенема, нечасто сообщалось о возникновении судорог. Следует соблюдать осторожность при применении меропенема у пациентов со сниженным порогом судорожной готовности.

Имеются клинические и лабораторные признаки перекрестных аллергических реакций между другими карбапенемами и бета-лактамами антибиотиками, пенициллинами и цефалоспоринами. Имеются редкие сообщения о случаях реакций гиперчувствительности (в том числе, с фатальным исходом) при использовании меропенема, как и других бета-лактамов антибиотиков (см. раздел «Побочное действие»). Перед началом терапии меропенемом необходимо тщательно опросить пациента, обратив особое внимание на реакции гиперчувствительности к бета-лактамам антибиотикам в анамнезе. Меропенем должен применяться с осторожностью у пациентов с указанием в анамнезе на реакции гиперчувствительности к бета-лактамам антибиотикам (т.е. к пенициллинам и цефалоспоринам). Если возникла аллергическая реакция на меропенем, то необходимо прекратить введение препарата и принять соответствующие меры.

Применение меропенема у пациентов с заболеваниями печени должно проводиться под тщательным контролем активности трансаминаз и концентрации билирубина.

Как и в случае применения других антибиотиков, 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 случаях, если резистентность такова, что эффективность препарата в отношении хотя бы некоторых инфекций становится сомнительной, следует проконсультироваться у эксперта. Не рекомендуется совместный прием меропенема и препаратов вальпроевой кислоты из-за возможного снижения концентрации вальпроевой кислоты в сыворотке крови. У некоторых пациентов может быть достигнута концентрация ниже терапевтической (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

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

#### *Дети*

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

#### **Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами**

Не проводилось исследований влияния меропенема на способность управлять автомобилем и другой техникой. Тем не менее, следует принимать во внимание, что при приеме меропенема могут наблюдаться головная боль, парестезия и судороги.

#### **Форма выпуска**

Порошок для приготовления раствора для внутривенного введения, 0,5 г и 1,0 г.

По 0,5 г или 1,0 г (в пересчете на меропенем безводный) в стеклянные бесцветные флаконы вместимостью 10 мл или 20 мл, герметично укупоренные пробками резиновыми, обжатыми колпачками алюминиевыми или колпачками алюминиевыми с пластмассовой крышкой, или колпачками полимерными укупорочными защелкивающимися для медицинских флаконов.

По 1 или 5 флаконов вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в пачку из картона.

По 10 флаконов вместе с картонным вкладышем для фиксации и инструкцией по медицинскому применению помещают в пачку из картона.

#### **Условия хранения**

В оригинальной упаковке производителя (флакон в картонной пачке) при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

#### **Срок годности**

2 года.

Не применять по истечении срока годности.

**Условия отпуска**

Отпускают по рецепту.

**Держатель регистрационного удостоверения/ Организация, принимающая претензии потребителей:**

ООО «АЛВИЛС», Россия

109316, г. Москва, Остаповский проезд, д. 5/1, стр. 1, этаж 6, офис №650

Тел: +7-495-775-71-61

**Производитель:**

Белорусско-голландское совместное предприятие общество с ограниченной ответственностью «ФАРМЛЭНД» (СП ООО «ФАРМЛЭНД»), Республика Беларусь  
222603, Минская область, г. Несвиж, ул. Ленинская, д. 124, ком.3.

Тел./факс: +375 (17) 373-31-90, тел.: +375 (1770) 6-39-39, E-mail: [mail@pharmland.by](mailto:mail@pharmland.by)

**Генеральный директор**

ООО «АЛВИЛС»



**Алейников В. А.**