

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Меропенем–ЛЕКСВМ, 1 г, порошок для приготовления раствора для внутривенного введения.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: меропенем

Меропенем–ЛЕКСВМ, 1 г, порошок для приготовления раствора для внутривенного введения.

Каждый флакон содержит 1000 мг меропенема (в виде меропенема тригидрата).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата:

натрий (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведён в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Порошок для приготовления раствора для внутривенного введения.

Белый или белый с желтоватым оттенком порошок.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению.**

Меропенем показан для лечения у детей старше 3-х месяцев 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.

4.2. Режим дозирования и способ применения.

Режим дозирования

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

Рекомендуются следующие суточные дозы препарата:

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 болюсной инъекции недостаточно изучена.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

У пожилых пациентов с нормальной функцией почек или клиренсом креатинина более 50 мл/мин не требуется коррекция дозы.

Пациенты с нарушением функции почек

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

Клиренс креатинина	Доза: (на основе единицы	Частота введения
--------------------	--------------------------	------------------

(мл/мин)	дозы 500 мг, 1 г, 2 г)	
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 препаратом Меропенем-ЛЕКСВМ, 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 4.4).

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.

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

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

Способ применения

Меропенем-ЛЕКСВМ 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 (см. раздел 6.6).

Возможность применения меропенема в режиме продленной инфузии (до 3-х часов) базируется на фармакокинетических и фармакодинамических параметрах (см. раздел 5.2).

К настоящему времени клинические данные и данные по безопасности, подтверждающие этот режим, ограничены.

Инструкции по растворению лекарственного препарата перед применением см. в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

Гиперчувствительность к меропенему или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1, или к другим препаратам группы карбапенемов в анамнезе.

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

Детский возраст до 3-х месяцев.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

Одновременное применение с потенциально нефротоксичными препаратами.

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

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.

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 4.8). 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 при возникновении диареи на фоне применения препарата Меропенем-ЛЕКСВМ. При развитии псевдомембранозного колита следует отменить препарат. Противопоказано применение препаратов, тормозящих перистальтику кишечника.

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

Имеются клинические и лабораторные признаки перекрестных аллергических реакций между другими карбапенемами и бета-лактамами антибиотиками, пенициллинами и цефалоспорины. Имеются редкие сообщения о случаях реакций гиперчувствительности (в том числе, с фатальным исходом) при использовании меропенема, как и других бета-лактамов антибиотиков (см. раздел 4.8). Перед началом терапии препаратом Меропенем-ЛЕКСВМ необходимо тщательно опросить пациента, обратив особое внимание на реакции гиперчувствительности к бета-лактамам антибиотикам в анамнезе. Меропенем-ЛЕКСВМ должен применяться с осторожностью у пациентов с указанием в анамнезе на реакции гиперчувствительности к бета-лактамам антибиотикам (то есть, к пенициллинам и цефалоспорины). Если возникла аллергическая реакция на меропенем, то необходимо прекратить введение препарата и принять соответствующие меры.

Применение препарата Меропенем-ЛЕКСВМ 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 случае, если резистентность такова, что эффективность препарата в отношении хотя бы некоторых инфекций становится сомнительной, следует проконсультироваться у эксперта.

Не рекомендуется совместное применение 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 4.5).

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

Содержание натрия

При лечении пациентов с ограниченным потреблением натрия, находящимся на диете с контролем натрия, следует учитывать, что в 1 г препарата Меропенем-ЛЕКСВМ

содержится примерно 4 ммоль натрия (примерно 90 мг, что составляет около 4,5 % от максимальной рекомендованной ВОЗ суточной дозы натрия, равной 2 г).

Дети

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

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Пробенецид конкурирует с меропенемом за активную канальцевую секрецию, ингибируя почечную секрецию и вызывая увеличение периода полувыведения $T_{1/2}$ и концентрации меропенема в плазме. Так как эффективность и длительность действия меропенема, вводимого без пробенецида, являются адекватными, совместное введение пробенецида с препаратом Меропенем-ЛЕКСВМ не рекомендуется.

Возможное действие меропенема на степень связывания других препаратов с белками плазмы крови или на метаболизм не изучалось. Связывание меропенема с белками плазмы крови низкое (около 2%), поэтому взаимодействия с другими препаратами, основанного на механизме вытеснения из белков плазмы, 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 препарата Меропенем-ЛЕКСВМ 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, варфарин) и антибактериальных препаратов. Риск усиления антикоагулянтного эффекта может зависеть от характера инфекции, возраста и общего состояния пациента, поэтому, оценивать 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.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Безопасность применения препарата Меропенем-ЛЕКСВМ при беременности у женщин не изучалась. Исследования на животных не показали каких-либо неблагоприятных эффектов на развивающийся плод. Меропенем не должен применяться во время беременности за исключением случаев, когда потенциальное преимущество для матери от его применения превышает возможный риск для плода. В каждом случае препарат должен применяться под строгим наблюдением врача.

Лактация

Получены данные о выделении меропенема с грудным молоком. Меропенем-ЛЕКСВМ 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 преимущества для матери, следует принять решение о прекращении грудного вскармливания либо об отмене препарата Меропенем-ЛЕКСВМ.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

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

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

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

Табличное резюме нежелательных реакций

Частота побочных реакций приведена в таблице в виде следующей градации: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (частота не может быть определена на основании имеющихся данных).

Системно-органный класс	Побочные эффекты
Инфекции и инвазии	<i>Нечасто:</i> вагинальный кандидоз и кандидоз слизистой оболочки полости рта
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы *	<i>Часто:</i> тромбоцитоз
	<i>Нечасто:</i> тромбоцитопения, нейтропения, лейкопения, эозинофилия
	<i>Частота неизвестна:</i> агранулоцитоз***, гемолитическая анемия***
Нарушения со стороны иммунной системы	<i>Очень редко:</i> проявления анафилаксии***, ангионевротический отек***
Нарушения со стороны нервной системы	<i>Часто:</i> головная боль
	<i>Нечасто:</i> судороги, парестезия, обморок**, галлюцинации**, депрессия**, тревожность**, повышенная возбудимость**, бессонница**
	<i>Редко:</i> делирий***
Нарушения со стороны сердца	<i>Нечасто:</i> сердечная недостаточность**, остановка сердца**, тахикардия**, брадикардия**, инфаркт миокарда**
Нарушения со стороны сосудов	<i>Нечасто:</i> снижение или повышение артериального давления (АД)**, тромбоэмболия ветвей легочной артерии**
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	<i>Нечасто:</i> диспноэ**
Желудочно-кишечные нарушения	<i>Часто:</i> тошнота, рвота, диарея, повышение активности «печеночных» трансаминаз, щелочной фосфатазы, лактатдегидрогеназы и концентрации билирубина в сыворотке крови
	<i>Нечасто:</i> запор**, холестатический гепатит**, повышение активности гамма-глутамилтрансферазы
	<i>Частота неизвестна:</i> псевдомембранозный колит***
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	<i>Часто:</i> сыпь
	<i>Нечасто:</i> крапивница, кожный зуд
	<i>Частота неизвестна:</i> токсический эпидермальный некролиз***, синдром Стивенса-Джонсона***, мультиформная эритема***, лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами (DRESS синдром)***, острый генерализованный экзантематозный

	пустулез***
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	<i>Нечасто:</i> повышение концентрации креатинина в крови, повышение концентрации мочевины в крови
Общие нарушения и реакции в месте введения	<i>Часто:</i> местные реакции - воспаление <i>Нечасто:</i> 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 меропенема не установлена. Побочные эффекты наблюдали в исследовании, включавшем 2904 иммунокомпетентных взрослых пациентов, получивших терапию меропенемом (500 мг или 1000 мг каждые 8 ч) вследствие инфекций, не затрагивающих ЦНС. У 36 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.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Адрес: 109012, Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7-800-550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт: <http://www.roszdravnadzor.gov.ru>

4.9. Передозировка

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

Лечение

При появлении симптомов передозировки (нежелательных реакций) проводят симптоматическую терапию. В норме происходит быстрая элиминация лекарственного средства почками. У пациентов с нарушением функции почек гемодиализ эффективно удаляет меропенем и его метаболит.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: антибактериальные средства системного действия; другие бета-лактамы антибактериальные средства; карбапенемы.

Код АТХ: J01DH02

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Меропенем - антибиотик класса карбапенемов, предназначен для парентерального применения, относительно устойчив к дегидропептидазе-1 (ДГР-1) человека, не требует дополнительного введения ингибитора ДГР-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 синергически с различными антибиотиками. В тестах *in vivo* и *in vitro* 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 бета-лактамаз, под действием которых происходит гидролиз карбапенемов.

Единственные рекомендуемые критерии чувствительные к меропенему основываются на фармакокинетике и на корреляции клинических и микробиологических данных – диаметр зоны задержки роста и МИК, определяемых для соответствующих возбудителей.

Категории возбудителя	Диаметр зоны (мм)
Чувствительный	≥ 14
Промежуточный	от 12 до 13
Резистентный	≤ 11

В следующей таблице приведены принятые в Европейском союзе (ЕС) пороговые значения МИК в отношении различных бактериальных патогенов в клинических условиях:

Патогены	Чувствительность (мг/л)	Резистентность (мг/л)
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 2	> 8
<i>Pseudomonas</i>	≤ 2	> 8
<i>Acinetobacter</i>	≤ 2	> 8
<i>Streptococcus pyogenes</i> A, B, C, G	≤ 2	> 2
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹	≤ 2	> 2
Другие стрептококки	≤ 2	> 2
<i>Enterococcus</i> ⁵	-	-
<i>Staphylococcus</i> ²	Зависит от наличия чувствительности к метициллину	
<i>Haemophilus influenzae</i> ¹ , <i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 2	> 2
<i>Neisseria meningitidis</i> ^{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 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. Интерпретация результатов должна выполняться в соответствии с локальными руководствами.

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

Патогены, чувствительные к меропенему:

Грамположительные аэробы:

*Enterococcus faecalis*¹, *Staphylococcus aureus* (метициллин-чувствительный)², род *Staphylococcus* (метициллин-чувствительный), включая *Staphylococcus epidermidis*,

Streptococcus agalactiae группы В, *Streptococcus milleri* (*S. anginosus*, *S. Constellatus* и *S. Intermedius*), *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* (группа 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*, под *Peptostreptococcus* (включая *P. micros*, *P. anaerobius*, *P. magnus*).

Грамотрицательные анаэробы:

Bacteroides caccae, *Bacteroides fragilis*, *Prevotella bivia*, *Prevotella disiens*.

Патогены, для которых актуальна проблема приобретенной резистентности:

Грамположительные аэробы:

*Enterococcus faecium*¹;

Грамотрицательные аэробы:

Род *Acinetobacter*, *Burkholderia cepacia*, *Pseudomonas aeruginosa*.

Патогены, обладающие природной резистентностью:

Грамотрицательные аэробы:

Stenotrophomonas maltophilia, *Legionella spp.*

Другие возбудители:

Chlamydia pneumoniae, *Chlamydia psittaci*, *Coxiella burnetii*, *Mycoplasma pneumoniae*.

¹: возбудители, обладающие промежуточной чувствительностью;

²: все метициллин-резистентные стафилококки резистентны к меропенему.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Внутривенное (в/в) введение меропенема в течение 30 мин здоровым добровольцам приводит к максимальной концентрации в плазме крови (C_{max}) равной примерно 11 мкг/мл для дозы 250 мг, 23 мкг/мл для дозы 500 мг и 49 мкг/мл для дозы 1,0 г.

Однако, в отношении максимальной концентрации (C_{max}) и площади под фармакокинетической кривой «концентрация действующего вещества – время» (AUC) нет абсолютной фармакокинетической пропорциональной зависимости от введенной дозы.

Отмечено уменьшение плазменного клиренса с 287 до 205 мл/мин для доз от 250 мг до 2,0 г.

Внутривенная (в/в) 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 1,0 г.

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 и 2000 мг каждые 8 часов значение $\%T > \text{МИК}$ (соотношение между периодом времени, когда концентрация меропенема 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 $\%T > \text{МИК}$ увеличился до 47 и 73 %, соответственно для 500 и 2000 мг. Средняя плазменная концентрация у здоровых добровольцев после внутривенного болюсного введения в течение 10 мин 1000 мг превысила МИК 4 мкг/мл для 42% интервала дозирования по сравнению с 59% при 3-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 составляет примерно 1 час.

Связывание с белками плазмы примерно 2 %.

Элиминация

Около 70 % внутривенной дозы меропенема выводится почками в неизмененном виде в течение 12 часов, после чего определяется незначительная почечная экскреция. Концентрации меропенема в моче, превышающие 10 мкг/мл, поддерживаются в течение 5 часов после введения 500 мг. При режиме введения 500 мг каждые 8 часов или 1 г каждые 6 часов не наблюдалось кумуляции меропенема в плазме крови и в моче у добровольцев с нормальной функцией печени.

Единственный метаболит меропенема микробиологически неактивен.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

Почечная недостаточность

Исследование фармакокинетики у пациентов с почечной недостаточностью показали, что клиренс меропенема коррелирует с клиренсом креатинина. У таких пациентов необходима коррекция дозы.

Меропенем выводится при гемодиализе с клиренсом ориентировочно в 4 раза превышающем клиренс меропенема у пациентов с анурией.

Печеночная недостаточность

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

Лица пожилого возраста

Изучение фармакокинетики у пожилых лиц выявило снижение клиренса меропенема, которое коррелировало с возрастным снижением клиренса креатинина.

Дети

Исследования у детей показали, что фармакокинетика меропенема у детей и у взрослых сходная. Период полувыведения меропенема ($T_{1/2}$) у детей до 2 лет составляют примерно 1,5 – 2,3 часа, в диапазоне доз 10 - 40 мг/кг наблюдается линейная зависимость.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Натрия карбонат

6.2. Несовместимость

Данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами, за исключением упомянутых в разделе 6.6.

6.3. Срок годности (срок хранения)

Невскрытый флакон

3 года

Приготовленный раствор

Раствор хранению не подлежит, и должен быть использован непосредственно после приготовления.

Раствор препарата не должен замораживаться.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

В защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

Условия хранения после восстановления лекарственного препарата см. в разделе 6.3.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 1 г действующего вещества во флакон из бесцветного стекла I гидролитического класса, герметично укупоренный пробкой резиновой, обжатой колпачком алюминиевым или колпачком алюминиевым с пластмассовой крышечкой «флип-офф».

На флакон наклеивают этикетку самоклеящуюся.

По 1 или 10 флаконов вместе с инструкцией по применению помещают в пачку картонную.

Упаковка для стационаров:

По 50 флаконов вместе с равным количеством инструкций по применению помещают в короб картонный.

На короб наклеивают этикетку.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом

Правила приготовления растворов

Для приготовления раствора для внутривенных болюсных инъекций Меропенем-ЛЕКСВМ следует растворить стерильной водой для инъекций (5 мл на 250 мг меропенема), при этом концентрация раствора составляет 50 мг/мл. Полученный раствор хранению не подлежит, и должен быть использован непосредственно после приготовления.

Для приготовления раствора для внутривенных инфузий Меропенем-ЛЕКСВМ 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. Разведенный раствор хранению не подлежит, и должен быть использован непосредственно после приготовления.

Раствор препарата не должен замораживаться.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Россия

ООО «ПРОТЕК-СВМ», 115201, г. Москва, Каширское ш. д. 22, к. 4, стр. 7.

Тел. 8(495)-231-28-61 (доб. 28-11)

e-mail: info@protek-svm.ru

7.1. Представители держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресам:

1. Россия

ООО «Рузфарма», 143132, Московская область, Рузский район, г.п. Тучково, ул. Комсомольская, д. 12, стр. 1.

Тел. +7 (495) 797-11-52

e-mail: info@ruzpharma.com

2. Россия

ООО «Интерфарма», 300004, Тульская область, г. Тула, Торховский проезд, дом 8.

Тел.: +7 (4872) 41-02-39

e-mail: interpharma@inbox.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Меропенем–ЛЕКСВМ доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://eec.eaeunion.org/> _