

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

Меропенем, 500 мг, порошок для приготовления раствора для внутривенного введения

Меропенем, 1000 мг, порошок для приготовления раствора для внутривенного введения

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: меропенем.

Меропенем, 500 мг, порошок для приготовления раствора для внутривенного введения

Каждый флакон содержит 500 мг меропенема (в виде тригидрата).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4).

Меропенем, 1000 мг, порошок для приготовления раствора для внутривенного введения

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

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Порошок для приготовления раствора для внутривенного введения.

Кристаллический порошок от белого до белого с желтоватым оттенком цвета.

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

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

- пневмонии, включая нозокомиальные пневмонии;
- инфекции мочевыделительной 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.

Рекомендуемая доза препарата Меропенем у взрослых составляет:

- по 500 мг внутривенно каждые 8 часов при лечении пневмонии, инфекций мочевыводящих путей, гинекологических инфекций, таких как эндометрит, инфекций кожи и структур кожи;
- по 1 г внутривенно каждые 8 часов при лечении нозокомиальной пневмонии, перитонита, при подозрении на бактериальную инфекцию 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 коррекции дозы.

Пациенты с нарушением функции почек

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

Клиренс креатинина (мл/мин)	Доза (на основе единицы дозы 500 мг, 1 г, 2 г)	Частота введения
26–50	одна единица дозы	каждые 12 часов
10–25	0,5 единицы дозы	каждые 12 часов
<10	0,5 единицы дозы	каждые 24 часа

Меропенем выводится при гемодиализе и гемофильтрации. Если требуется продолжительное лечение препаратом Меропенем, 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 коррекции дозы (см. раздел 4.4).

Дети

Безопасность и эффективность меропенема у детей в возрасте от 0 до 3 месяцев на данный момент не установлены. Данные отсутствуют.

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 весом более 50 кг следует использовать дозы, рекомендуемые 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 тяжелой инфекции, 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

Внутривенно.

Меропенем для внутривенного применения может вводиться в виде внутривенной болюсной инъекции в течение не менее 5 мин, либо в виде внутривенной инфузии в течение 15–30 мин, используя для разведения соответствующие инфузионные жидкости.

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 раздел, ограничены.

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

4.3 Противопоказания

- Гиперчувствительность к меропенему, к другим препаратам группы карбапенемов в анамнезе, или любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Выраженная гиперчувствительность (анафилактические реакции, тяжелые кожные реакции) к любому антибактериальному средству, имеющему бета-лактадную структуру (т.е. к пенициллинам или цефалоспорином).

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью применять при одновременном назначении с потенциально нефротоксичными препаратами и у пациентов с жалобами со стороны желудочно-кишечного тракта (диарея), особенно страдающим колитами.

*Инфекции нижних дыхательных путей, вызванные *Pseudomonas aeruginosa**

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

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, получавших 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.

Псевдомембранозный колит

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

препарат Меропенем. Противопоказано применение препаратов, тормозящих перистальтику кишечника.

Судороги

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

Реакции гиперчувствительности к бета-лактамам антибиотикам

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

Заболевания печени

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

Чрезмерный рост нечувствительных микроорганизмов

Как и в случае применения других антибиотиков, возможен избыточный рост нечувствительных микроорганизмов, в связи с чем необходимо постоянное наблюдение за пациентом.

Приобретенная антибиотикорезистентность

Распространённость приобретенной антибиотикорезистентности различных возбудителей может измениться 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.

Препараты вальпроевой кислоты

Не рекомендуется совместный прием препарата Меропенем 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).

Инфекции, вызванные метициллин-резистентным стафилококком

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

Вспомогательные вещества

Каждый флакон препарата в дозировке 500 мг меропенема содержит 45 мг натрия (около 2 ммоль). Каждый флакон препарата в дозировке 1000 мг меропенема содержит 90 мг натрия (около 4 ммоль). Данную информацию необходимо учитывать пациентам, находящимся на диете с ограниченным поступлением натрия.

Дети

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

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействий

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.

Пробенецид конкурирует с меропенемом за активную канальцевую секрецию, ингибируя почечную экскрецию и вызывая увеличение периода полувыведения и концентрации меропенема в плазме. Так как эффективность и длительность действия меропенема, вводимого без пробенецида, являются адекватными, совместное введение пробенецида с препаратом Меропенем 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 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 меропенема и препаратов вальпроевой кислоты.

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.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Безопасность применения меропенема у женщин во время беременности 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 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 Меропенем.

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

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

4.8 Нежелательные реакции

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции, представленные ниже, перечислены в зависимости от системно-органных классов (СОК) и частоты встречаемости. Частота встречаемости определяется следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1\ 000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\ 000$, но $< 1/1\ 000$), очень редко ($< 1/10\ 000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Системно-органный класс	Частота	Нежелательные реакции
Инфекции и инвазии	нечасто	вагинальный кандидоз и кандидоз слизистой оболочки полости рта
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы*	часто	тромбоцитоз
	нечасто	тромбоцитопения, нейтропения, лейкопения, эозинофилия
	частота неизвестна	агранулоцитоз***, гемолитическая анемия***
Нарушения со стороны иммунной системы	очень редко	проявления анафилаксии***, ангионевротический отек****
Нарушения со стороны нервной системы	часто	головная боль
	нечасто	судороги, парестезия, обморок**, галлюцинации**, депрессия**, тревожность**, повышенная возбудимость**, бессонница**
	редко	делирий**
Нарушения со стороны сердца	нечасто	сердечная недостаточность**, остановка сердца**, тахикардия**, брадикардия**, инфаркт миокарда**
Нарушения со стороны сосудов	нечасто	снижение или повышение артериального давления (АД)**, тромбоэмболия ветвей легочной артерии**
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	нечасто	диспноэ**
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***, 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	нечасто	повышении концентрации креатинина в крови, повышение концентрации мочевины в крови
Общие нарушения и реакции 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 меропенема не установлена. Нежелательные реакции 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-и случаях не исключена связь летального исхода с проводимой терапией. На фоне тяжёлого состояния пациентов, многочисленных заболеваний и множественной сопутствующей терапии другими лекарственными препаратами, не представлялось возможным сделать вывод о связи нежелательной реакции с терапией меропенемом.

***Нежелательные реакции, идентифицированные в пострегистрационном периоде.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации 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

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, строение 1

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Телефон: +7 (800) 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Интернет-сайт: <https://roszdravnadzor.gov.ru>

Республика Армения

Адрес: 0051, г. Ереван, пр. Комитаса, 49/4

АОЗТ «Научный центр экспертизы лекарств и медицинских технологий им. Академика Э. Габриеляна»

Телефон: (+374 10) 231682, 230896, 234732, 232091

Факс: (+374 10) 232118, 232942

Телефон горячей линии отдела мониторинга безопасности лекарственных средств:

(+374 10) 200505, (+374 96) 220505

Электронная почта: admin@pharm.am, vigilance@pharm.am

Интернет-сайт: <http://www.pharm.am>

Республика Беларусь

Адрес: 220037, г. Минск, Товарищеский пер., 2а

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Телефон: +375 (17) 299 55 14

Факс: +375 (17) 299 53 58

Телефон отдела фармаконадзора: + 375 (17) 242 00 29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Интернет-сайт: <http://www.rceth.by>

Республика Казахстан

Адрес: 010000, г. Астана, район Байконур, ул. А. Иманова, 13

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Телефон: +7 (7172) 78 99 11

Электронная почта: farm@dari.kz

Интернет-сайт: <http://www.ndda.kz>

Кыргызская Республика

Адрес: 720044, г. Бишкек, ул. 3-я Линия, 25

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий при Министерстве Здравоохранения Кыргызской Республики

Телефон: +996 (312) 21 92 78

Электронная почта: dlomt@pharm.kg

Интернет-сайт: <http://www.pharm.kg>

4.9 Передозировка

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

Лечение

Проводят симптоматическую терапию. В норме происходит быстрая элиминация препарата через почки. У пациентов с почечными нарушениями гемодиализ эффективно удаляет меропенем и его метаболит.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

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

Код АТХ: J01DH02.

Механизм действия

Меропенем – антибиотик класса карбапенемов, предназначен для парентерального применения, относительно устойчив к дегидропептидазе-1 (ДПП-1) человека, не требует дополнительного введения ингибитора ДПП-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).

Фармакодинамические эффекты

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 vitro* и *in vivo* показано, что меропенем обладает пост-антибиотическим 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 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 принятые в Европейском союзе (ЕС) пороговые значения МИК меропенема 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</i> групп A, B, C, G	≤ 2	> 2
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹	≤ 2	> 2
Другие стрептококки группы <i>Viridans</i> ²	2	2
<i>Enterococcus</i> ⁵	—	—
<i>Staphylococcus</i> ³	Зависит от наличия чувствительности к метициллину	
<i>Haemophilus influenzae</i> ^{1,2} , <i>Moraxella catarrhalis</i> ²	≤ 2	> 2
<i>Neisseria meningitidis</i> ^{2,3}	$\leq 0,25$	$> 0,25$
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 (чувствительность) и 1 мг/л (резистентность).

² Штаммы, для которых МИК выше порога чувствительности, редки или не выявляются в настоящее время. При выявлении такого штамма тест на МИК проводится повторно, для подтверждения результата штамм отправляют в экспертную лабораторию. До тех пор, пока не будет подтверждения относительно клинического ответа для

верифицированных изолятов со значениями МИК выше текущих предельных значений резистентности, изоляты должны регистрироваться как устойчивые.

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 локальным руководством.

Спектр антибактериальной активности меропенема на основании клинического опыта и терапевтических рекомендаций включает в себя следующие виды:

Грамположительные аэробы:

*Enterococcus faecalis*¹

Staphylococcus aureus (метициллин-чувствительный)²

Род *Staphylococcus* (метициллин-чувствительный), включая *Staphylococcus epidermidis*

Streptococcus agalactiae (стрептококки группы В)

Группа *Streptococcus milleri* (*S. anginosus*, *S. constellatus*, *S. intermedius*)

Streptococcus pneumoniae

Streptococcus pyogenes (стрептококки 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

Peptostreptococcus species (в том числе *P. micros*, *P. anaerobius*, *P. magnus*)

Грамотрицательные анаэробы:

Bacteroides caccae

Bacteroides fragilis

Prevotella bivia

Prevotella disiens

Виды, для которых может существовать проблема приобретенной резистентности:

Грамположительные аэробы:

*Enterococcus faecium*¹

Грамотрицательные аэробы:

Acinetobacter spp.

Burkholderia cepacia

Pseudomonas aeruginosa

Патогены, обладающие природной резистентностью:

Грамотрицательные аэробы:

Stenotrophomonas maltophilia

Legionella spp.

Другие изначально резистентные микроорганизмы:

Chlamydophila pneumoniae

Chlamydophila psittaci

Coxiella burnetti

Mycoplasma Pneumoniae

¹ Возбудители, обладающие промежуточной чувствительностью

² Все метициллин-резистентные стафилококки резистентные к меропенему.

5.2 Фармакокинетические свойства

Абсорбция

При внутривенном введении здоровым добровольцам 250 мг в течение 30 минут максимальная концентрация (C_{max}) составляет около 11 мкг/мл, для дозы 500 мг около 23 мкг/мл, для дозы 1000 мг около 49 мкг/мл. Абсолютной фармакокинетической пропорциональной зависимости от введенной дозы для C_{max} и AUC (площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время») нет. При увеличении дозы с 250 мг

до 2000 мг плазменный клиренс уменьшается с 287 до 205 мл/мин. При внутривенном болюсном введении в течение 5 мин 500 мг $C_{\max}$ около 52 мкг/мл, 1000 мг около 112 мкг/мл. Через 6 часов после внутривенного введения 500 мг концентрация меропенема в плазме крови снижается до значений 1 мкг/мл и менее.

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 $\%T>МИК$ (соотношение между периодом времени, когда концентрация препарат 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 $\%T>МИК$ увеличивался 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-часовой инфузии 1000 мг.

Распределение

Меропенем хорошо проникает в большинство тканей и жидкостей организма, в том числе в цереброспинальную жидкость у пациентов с бактериальным менингитом, достигая концентраций, достаточных для обеспечения бактерицидного действия в отношении большинства бактерий.

При многократном введении меропенема с интервалом в 8 часов пациентам с нормальной функцией почек кумуляция препарат 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 неизменном виде в течение 12 часов, после чего определяется незначительная почечная экскреция.

Концентрация меропенема в моче, превышающая 10 мкг/мл, поддерживается в течение 5 ч после введения 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.

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.

Почечная недостаточность

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

Меропенем выводится при гемодиализе с клиренсом ориентировочно в 4 раза превышающим 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 КК.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Натрия карбонат.

6.2 Несовместимость

В связи с отсутствием исследований совместимости, данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами, за исключением упомянутых в разделе 6.6.

6.3 Срок годности

Невскрытый флакон

3 года.

Восстановленный раствор

После добавления к порошку меропенема стерильной воды для инъекций, восстановленный раствор можно хранить в течение 3 ч при температуре до 25 °С или в течение 16 часов при хранении в холодильнике (2–8 °С) до его разведения инфузионным раствором.

Разбавленный раствор для инфузий

Если для приготовления инфузионного раствора был использован 0,9 % раствор натрия хлорида, раствор сохраняет стабильность в течение 3 ч при температуре до 25 °С и в течение 24 часов при хранении в холодильнике (2–8 °С).

Раствор, приготовленный с использованием 5 % раствора декстрозы (глюкозы), должен быть использован немедленно.

Раствор препарата Меропенем не должен замораживаться.

Хранение инфузионных растворов, приготовленных на 0,9% растворе натрия хлорида или 5 % растворе декстрозы (глюкозы):

Разбавитель	Время стабильности (ч)	
	Комнатная температура (до 25 °С)	2–8 °С (холодильник)
0,9 % раствор натрия хлорида	3	24*
5 % раствор декстрозы (глюкозы)**	Не хранят	Не хранят

* После извлечения из холодильника инфузионный раствор должен быть введён пациенту в течение разрешенного времени хранения при комнатной температуре. При этом суммарное время хранения раствора в холодильнике, время согревания раствора до комнатной температуры и время введения раствора пациенту не должно превышать в общей сложности допустимого времени хранения в холодильнике.

** 5 % раствор декстрозы (глюкозы) не должен использоваться для введения инфузий длительность более 1 ч.

Для сохранения микробиологической чистоты приготовленного раствора его следует использовать немедленно. В случае необходимости хранения раствора ответственность за сохранение микробиологической чистоты лежит на лице, готовящем или хранящем раствор.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Не храните при температуре выше 25 °С

Условия хранения после восстановления и разведения лекарственного средства см. в разделе 6.3.

6.5 Характер и содержимое первичной упаковки

По 500 мг или 1000 мг меропенема во флакон из прозрачного стекла 1 гидролитического класса, вместимостью 20 мл, закупоренный пробкой резиновой (бромбутилкаучуковой), обжатой колпачком алюминиевым или колпачком комбинированным (колпачком алюминиевым с предохранительной полипропиленовой крышкой).

На каждый флакон наклеивают этикетку из бумаги этикеточной или самоклеящуюся.

По 1 флакону вместе с инструкцией по медицинскому применению (листком-вкладышем) в пачку картонную.

От 10 до 100 флаконов с кратным количеством инструкций по медицинскому применению (листочков-вкладышей) в картонную коробку с разделителем или без (для стационаров).

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

Инструкции по приготовлению лекарственного препарата перед применением

Для приготовления раствора для внутривенных болюсных инъекций препарат Меропенем следует разводить стерильной водой для инъекций (5 мл на 250 мг меропенема), при этом концентрация раствора составляет 50 мг/мл. Восстановленный раствор прозрачный, от бесцветного до светло-желтого цвета.

Для приготовления раствора для внутривенных инфузий препарат Меропенем следует растворить 0,9 % раствором натрия хлорида для инфузий, либо 5 % раствором декстрозы (глюкозы) для инфузий, при этом концентрация раствора должна составить от 1 до 20 мг/мл.

Полученный раствор представляет собой прозрачную жидкость от бесцветного до светло-желтого цвета.

Инфузионный раствор перед введением визуально проверяют на отсутствие механических включений, и при обнаружении последних, отбраковывают.

Восстановленный раствор меропенема, равно как и полученные из него инфузионные растворы, не должны подвергаться замораживанию.

Утилизация

Любой неиспользованный лекарственный препарат или отходы следует утилизировать в соответствии с местными требованиями.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

АО «Фирма ЕВРОСЕРВИС»

Адрес: 142717, Московская обл., г.о. Ленинский, п. Развилка, тер. квартал 1, влд. 7, помещ. кабинет 160

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей следует направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Аспектус фарма»

Адрес: 142717, Московская обл., г.о. Ленинский, пос. Развилка, тер.Квартал 1, владение 9

Тел./факс: +7 (495) 660-94-76

Электронная почта: safety@aspectus-pharma.ru

Республика Казахстан

ТОО «Фирма Евросервис-Ист»

Адрес: 041609, Республика Казахстан, Алматинская область, Талгарский район,
Бесагашский сельский округ, село Бесагаш, улица Туркістан, здание 1

Телефон: +7 (727) 389-95-45

Электронная почта: safety@euroservice-east.kz

Республика Беларусь

АНО "Национальный научный центр фармаконадзора"

Адрес: 105005, Россия, г. Москва, ул. Бауманская, д.6, стр. 2, этаж 9, офис 923

Телефон: +7 (499) 504-15-19, +7 (903) 799-21-86

Электронная почта: belarus@drugsafety.ru, adversereaction@drugsafety.ru

Республика Армения

АНО "Национальный научный центр фармаконадзора"

Адрес: 105005, Россия, г. Москва, ул. Бауманская, д.6, стр. 2, этаж 9, офис 923

Телефон: +7 (499) 504-15-19, +7 (903) 799 21 86

Электронная почта: armenia@drugsafety.ru, adversereaction@drugsafety.ru

Кыргызская Республика

АНО "Национальный научный центр фармаконадзора"

Адрес: 105005, Россия, г. Москва, ул. Бауманская, д.6, стр. 2, этаж 9, офис 923

Телефон: +7 (499) 504-15-19, +996 99 901-50-45

Электронная почта: kyrgyzstan@drugsafety.ru, adversereaction@drugsafety.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 19.11.2024 № 25503
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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