

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

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

Меропенем, 1 г, порошок для приготовления раствора для внутривенного введения

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: меропенем.

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

Каждый флакон содержит 0,5 г меропенема (в виде меропенема тригидрата).

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

Меропенем, 1 г, порошок для приготовления раствора для внутривенного введения

Каждый флакон содержит 1 г меропенема (в виде меропенема тригидрата).

Вспомогательные вещества, наличие которых следует 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.

Порошок от белого до белого с желтоватым оттенком цвета.

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

Инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные одним или несколькими чувствительными к меропенему возбудителями, у детей (старше 3 месяцев) и взрослых:

- пневмонии, включая нозокомиальные пневмонии;
- инфекций мочевыделительной системы;
- инфекций брюшной полости;
- инфекционно-воспалительных заболеваний органов малого таза, таких как эндометрит; - инфекций кожи и ее структур;
- менингита;
- септицемия.

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

Эффективность препарата Меропенем 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

Взрослые

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

Рекомендуются следующие суточные дозы:

0,5 г внутривенно каждые 8 часов для лечения пневмонии, инфекций мочевыводящих путей, гинекологических инфекций, таких как эндометрит, инфекций кожи и структур кожи;

1 г внутривенно каждые 8 часов для лечения нозокомиальной (госпитальной) пневмонии, перитонита, при подозрении на бактериальную инфекцию у пациентов с симптомами нейтропении, а также септицемии.

Для лечения менингита рекомендуемая доза составляет 2 г внутривенно каждые 8 часов. Для лечения 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 введения дозы 2 г в виде болюсной инъекции недостаточно изучена.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

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

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

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 коррекции дозы.

Пациенты пожилого возраста

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

Дети

Дети 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, тяжести инфекции, чувствительности выделенного микроорганизма и состояния пациента.

У детей с 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 применения дозы 40 мг/кг в виде болюсной инъекции недостаточно изучена.

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

Способ применения

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

Внутривенная болюсная инъекция

Вводят внутривенно медленно в течение 3-5 минут; возможно введение через специальный узел или порт для инъекций системы для в/в инфузий, если пациент получает совместимые с меропенемом жидкости парентерально.

Внутривенная инфузия

Вводят через систему для в/в инфузий в течение 15-30 минут.

Возможность применения меропенема в режиме продленной инфузии (до 3 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 приготовлению лекарственного препарата перед применением см. в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к меропенему или другим препаратам группы карбапенемов в анамнезе, или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Выраженная гиперчувствительность (анафилактические реакции, тяжелые кожные реакции) к любому антибактериальному средству, имеющему бета-лактамную структуру (т.е. к пенициллинам или цефалоспорином).
- Дети до 3 месяцев.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

Одновременное назначение с потенциально нефротоксичными препаратами.

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

При применении меропенема сообщалось о случаях рабдомиолиза. Если наблюдаются признаки или симптомы рабдомиолиза, следует отменить терапию меропенемом и начать соответствующее 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 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 «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 цефалоспорины). 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.

Вспомогательные вещества

Препарат содержит натрий. Каждый флакон с 0,5 г препарата содержит 2 ммоль (45,1 мг) натрия, каждый флакон с 1 г содержит 4 ммоль (90,2 мг) натрия. Это следует учитывать при назначении препарата пациентам, находящимся на диете с ограничением поступления натрия.

Дети

Опыта применения препарата 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 и, таким образом, ингибирует почечную экскрецию меропенема, вызывая увеличение его периода полувыведения и концентрации в плазме крови. Так как эффективность и длительность действия меропенема, вводимого без пробенецида, являются адекватными, совместное введение пробенецида с меропенемом не рекомендуется.

Влияние 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 лекарственными препаратами, основанного на механизме их вытеснения из связи с белками плазмы, не предполагается.

Применение меропенема во время приема других лекарственных препаратов не сопровождалось развитием неблагоприятных фармакологических взаимодействий. Исследований по изучению взаимодействия меропенема с другими препаратами (за исключением пробенецида) не проводились. 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 варьировать в зависимости от характера и тяжести инфекции, возраста и общего состояния пациента, поэтому оценить влияние антибактериального препарата на увеличение международного нормализованного отношения (МНО) сложно. Во время совместного приема любого антибактериального препарата и перорального 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 потенциальная польза от его применения для матери превышает возможный риск для плода. В каждом таком 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.

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 меропенема 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

Нежелательные лекарственные реакции сгруппированы на основании системноорганных классов MedDRA. Частота нежелательных реакций приведена в соответствии с категориями CIOMS (Совет международных медицинских научных организаций): 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 ($< 1/10000$, включая отдельные сообщения), частота неизвестна (по имеющимся данным определить частоту не представляется возможным).

Органы и системы	Побочные эффекты
Инфекционные и паразитарные заболевания	<i>Нечасто:</i> вагинальный кандидоз и кандидоз слизистой оболочки полости рта.
Система кроветворения *	<i>Часто:</i> тромбоцитоз. <i>Нечасто:</i> тромбоцитопения, нейтропения, лейкопения, эозинофилия. <i>Частота неизвестна:</i> агранулоцитоз***, гемолитическая анемия ***.
Нервная система	<i>Часто:</i> головная боль. <i>Нечасто:</i> судороги, парестезия, обморок**, галлюцинации**, депрессия**, тревожность**, повышенная возбудимость**, бессонница**. <i>Редко:</i> делирий***.
Желудочно-кишечный тракт	<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***.
Кожа и подкожная клетчатка	<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***.
Скелетная мышечная и соединительная ткань	<i>частота неизвестна:</i> рабдомиолиз***
Иммунная система	<i>Очень редко:</i> проявления анафилаксии***, ангионевротический отек***.
Сердечно-сосудистая система	<i>Нечасто:</i> сердечная недостаточность**, остановка сердца**, тахикардия**, брадикардия**, инфаркт миокарда**, снижение или повышение артериального давления (АД)**, тромбоэмболия ветвей легочной артерии**.
Почки и мочевыводящие пути	<i>Нечасто:</i> повышение концентрации креатинина в крови, повышение концентрации мочевины в крови.
Респираторный тракт	<i>Нечасто:</i> диспноэ**.
Прочие	<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 случаях снижения частичного тромбопластинового времени.

** Причинно-следственная связь с применением меропенема не установлена.

*** Побочные эффекты, идентифицированные в пострегистрационном периоде.

Описание отдельных нежелательных реакций

Синдром Коуниса

Синдром Коуниса (острый коронарный синдром, связанный с аллергической реакцией), отмечался при применении других бета-лактамов антибиотиков.

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

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

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

Телефон: +7 (800)-550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:
<https://www.roszdravnadzor.gov.ru/>

4.9. Передозировка

Симптомы

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

Лечение

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.

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 дигидропептидазе-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 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 синергетически с различными антибиотиками. В тестах *in vitro* и *in vivo* показано, что меропенем обладает постантибиотическим эффектом.

Микроорганизмы могут обладать одним или несколькими из перечисленных механизмов резистентности к меропенему: нарушение проницаемости клеточной стенки грамотрицательных бактерий из-за нарушения синтеза пуринов; 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	Чувствительные (мг/л)	Резистентные (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	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}	$\leq 0,25$	$> 0,25$
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.

² – 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.

³ – Значения, используемые только при менингите.

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

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 патогенных микроорганизмов, перечисленных ниже, подтверждена опытом клинического применения и руководствами по антибактериальной терапии:

Грамположительные аэробы: *Enterococcus faecalis*¹; *Staphylococcus aureus*² (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*.

Патогенные микроорганизмы, для которых актуальна проблема приобретенной резистентности: грамположительные аэробы (*Enterococcus faecium*¹), грамотрицательные аэробы (род *Acinetobacter*, *Burkholderia cepacia*, *Pseudomonas aeruginosa*).

Патогенные микроорганизмы с природной резистентностью: грамотрицательные аэробы (*Stenotrophomonas maltophilia*, *Legionella spp.*), другие возбудители (*Chlamidophila pneumoniae*, *Chlamidophila psittaci*, *Coxiella burnetti*, *Mycoplasma pneumoniae*).

¹ – возбудители, обладающие промежуточной чувствительностью;

² – все метициллин-резистентные стафилококки устойчивы к меропенему.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Внутривенное введение в течение 30 минут препарата Меропенем здоровым добровольцам приводит к максимальной концентрации в плазме крови равной примерно 11 мкг/мл для дозы 0,25 г, 23 мкг/мл для дозы 0,5 г и 49 мкг/мл для дозы 1 г.

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 0,25 г до 2 г.

Внутривенная болюсная инъекция препарата Меропенем здоровым добровольцам в течение 5 минут приводит к максимальной концентрации в плазме, равной примерно 52 мкг/мл для дозы 0,5 г и 112 мкг/мл для дозы 1 г.

Через 6 часов после внутривенного введения 0,5 г концентрация меропенема в плазме крови снижается до значения 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 0,5 г и 2 г 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-часовой инфузии каждые 8 часов показатель %T>МИК увеличился до 43 % и 73 %, соответственно для 0,5 г и 2 г. Средняя плазменная концентрация у здоровых добровольцев после внутривенного болюсного введения в течение 10 минут 1 г превышала МИК 4 мкг/мл для 42 % интервала дозирования по сравнению с 59 % при 3-часовой инфузии 1 г.

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.

При многократном введении меропенема с интервалом в 8 часов пациентам с нормальной функцией почек кумуляция препарата не наблюдается. У пациентов с нормальной функцией почек период полувыведения составляет примерно 1 час. Связывание с белками плазмы примерно 2 %.

Биотрансформация

Единственный метаболит меропенема микробиологически неактивен.

Элиминация

Около 70 % внутривенной дозы препарата Меропенем выводится почками в неизменном виде в течение 12 часов, после чего определяется незначительная почечная экскреция. Концентрация меропенема в моче, превышающие 10 мкг/мл, поддерживаются в течение 5 часов после введения дозы 0,5 г. При режимах введения 0,5 г каждые 8 часов или 1 г каждые 6 часов не наблюдается кумуляции меропенема в плазме крови и в моче у добровольцев с нормальной функцией печени.

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 возвратным снижением клиренса креатинина.

Меропенем выводится при гемодиализе с клиренсов ориентировочно в 4 раза превышающем клиренс меропенема в 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 препарата Меропенем 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.

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 хранения (срок хранения)

Невскрытый флакон

3 года.

Приготовленный раствор

Раствор для внутривенной болюсной инъекции

Раствор, приготовленный, как указано в разделе 6.6, можно хранить в течение 3 часов при температуре до 25 °С или в течение 16 часов в холодильнике (2-8 °С).

Раствор для внутривенной инфузии

Раствор, приготовленный с использованием 0,9 % раствора натрия хлорида можно хранить в течение 3 часов при температуре до 25 °С или в течение 24 часов в холодильнике (2-8 °С).

Изменение цвета раствора от бесцветного до желтого, в зависимости от концентрации и длительности хранения, не влияет на эффективность и переносимость препарата. Раствор, приготовленный с использованием 5 % раствора декстрозы, должен быть использован сразу немедленно.

Раствор меропенема не должен замораживаться.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С в оригинальной упаковке (пачке) для защиты от света. Условия хранения растворов лекарственного препарата см. в разделе 6.3.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 500 мг меропенема помещают во флаконы бесцветные из стекла 3-го гидролитического класса или во флаконы бесцветные из стекла 1-го гидролитического класса объемом 10 мл.

По 1000 мг меропенема помещают во флаконы бесцветные из стекла 3-го гидролитического класса или во флаконы бесцветные из стекла 1-го гидролитического класса объемом 20 мл.

По 1, 5 или 10 флаконов вместе с инструкцией по медицинскому применению (листком-вкладышем) помещают в пачку из картона.

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 внутривенной болюсной инъекции 0,5 г препарата растворяют в 10 мл, 1 г - в 20 мл стерильной воды для инъекций, при этом концентрация раствора составляет 50 мг/мл.

Для приготовления раствора для внутривенного капельного введения 0,5 г или 1 г препарата растворяют в 10 мл стерильной воды для инъекций. Полученный раствор переносят во флакон с совместимой инфузионной средой: 0,9 % раствор натрия хлорида или 5 % раствор декстрозы, при этом концентрация меропенема в растворе должна составлять от 1 до 20 мг/мл.

С микробиологической точки зрения, приготовленный раствор рекомендуется вводить сразу после приготовления, если условия приготовления раствора не исключают возможности микробиологической контаминации.

Утилизация

Особые требования к утилизации неиспользованного лекарственного препарата и отходов отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «АЛВИЛС»

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

Телефон: +7 495 775-71-61

Электронная почта: pv@alvils.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей следует направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «АЛВИЛС»

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

Телефон: +7 495 775-71-61

Электронная почта: pharmacovigilance@alvils.ru, pv@alvils.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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