

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

МЕРОНЕКСА-АГ, 250 мг, порошок для приготовления раствора для внутривенного введения

МЕРОНЕКСА-АГ, 500 мг, порошок для приготовления раствора для внутривенного введения

МЕРОНЕКСА-АГ, 1000 мг, порошок для приготовления раствора для внутривенного введения

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: меропенем.

МЕРОНЕКСА-АГ, 250 мг, порошок для приготовления раствора для внутривенного введения

Каждый флакон содержит 250 мг меропенема (в виде тригидрата).

МЕРОНЕКСА-АГ, 500 мг, порошок для приготовления раствора для внутривенного введения

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

МЕРОНЕКСА-АГ, 1000 мг, порошок для приготовления раствора для внутривенного введения

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

Вспомогательные вещества, которые нужно 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 светло-желтого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат МЕРОНЕКСА-АГ показан для лечения у детей (старше 3 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 противомикробными 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

Взрослые

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

Рекомендуются следующие суточные дозы:

- 500 мг внутривенно каждые 8 часов при лечении пневмонии, инфекции мочевыводящих путей, гинекологических инфекций, таких как эндометрит, инфекций кожи и структур кожи;
- 1000 мг внутривенно каждые 8 часов при лечении нозокомиальной пневмонии, перитонита, подозрении на бактериальную инфекцию у пациентов с симптомами нейтропении, а также септицемии;
- 2000 мг внутривенно каждые 8 часов при лечении менингита;
- при лечении некоторых инфекций, в частности, вызванных менее чувствительными возбудителями (такими как *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*), или при очень тяжелых инфекциях, рекомендуемая доза составляет до 2000 мг каждые 8 часов.

Безопасность приема дозы препарата 2000 мг 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 препарата.

Пациенты с нарушением функции почек

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

Клиренс креатинина (мл/мин)	Доза (на основе единицы дозы 500 мг, 1000 мг, 2000 мг)	Частота введения
26-50	одна единица дозы	каждые 12 часов
10-25	0,5 единицы дозы	каждые 12 часов
< 10	0,5 единицы дозы	каждые 24 часа

Пациенты на гемодиализе и гемофильтрации

Меропенем выводится при гемодиализе и гемофильтрации. Если требуется продолжительное лечение, рекомендуется, чтобы препарат МЕРОНЕКСА-АГ, (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 не требуется коррекции дозы препарата (см. раздел 4.4).

Дети

Детей от 0 до 3 месяцев

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

Дети в возрасте от 3 месяцев до 12 лет с массой тела до 50 кг

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

Дети с массой тела более 50 кг

Следует использовать дозы для взрослых.

При *менингите* рекомендуемая доза препарата составляет 40 мг/кг каждые 8 часов.

При лечении некоторых инфекций, в частности, вызванных менее чувствительными возбудителями (такими как *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*), или при очень тяжелых инфекциях, рекомендуемая доза составляет до 40 мг/кг каждые 8 часов.

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

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

Способ применения

Препарат МЕРОНЕКСА-АГ для внутривенного применения может вводиться в виде:

- внутривенной болюсной инъекции в течение не менее 5 мин;

- внутривенной инфузии в течение 15-30 мин.

Для разведения препарата следует использовать соответствующие инфузионные растворы (см. разделы 6.2, 6.3, 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 приготовлению 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.
- Гиперчувствительность к другим препаратам группы карбапенемов.
- Выраженная гиперчувствительность (анафилактические реакции, тяжелые кожные реакции) к любому антибактериальному средству, имеющему бета-лактамную 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.

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

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, 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 применении меропенема, как и других бета-лактамов антибиотиков (см. раздел 4.8). 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 указаниями 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 случае, 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 4.5).

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

Вспомогательные вещества

Каждый флакон препарата МЕРОНЕКСА-АГ в дозе 250 мг содержит менее 1 ммоль (22 мг) натрия, то есть практически не содержит натрия.

Каждый флакон препарата МЕРОНЕКСА-АГ в дозе 500 мг содержит 1,96 ммоль (45 мг) натрия.

Каждый флакон препарата МЕРОНЕКСА-АГ в дозе 1000 мг содержит 3,91 ммоль (90 мг) натрия.

Необходимо учитывать 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, 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 меропенемом не рекомендуется.

Возможное действие меропенема на степень связи других препаратов с белками плазмы крови или метаболизм не изучалось. Связь меропенема с белками плазмы крови низкая (около 2 %), поэтому взаимодействия с другими препаратами, основанного на механизме вытеснения из 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.

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 непрямых 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.

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 возникавшие нежелательные реакции приводили к отмене терапии. Серьезные нежелательные реакции редки.

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции сгруппированы по системно-органным классам и частоте появления. Частоту нежелательных реакций классифицировали следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$); частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Системно-органный класс	Частота	Нежелательные реакции
Инфекции и инвазии	Нечасто	Вагинальный кандидоз Кандидоз слизистой оболочки полости рта
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы ¹	Часто	Тромбоцитоз
	Нечасто	Тромбоцитопения Нейтропения Лейкопения Эозинофилия
	Частота неизвестна	Агранулоцитоз ³ Гемолитическая анемия ³
Нарушения со стороны иммунной системы	Очень редко	Проявления анафилаксии ³ Ангioneвротический отек ³
Психические нарушения	Нечасто	Галлюцинации ² Депрессия ²
	Редко	Делирий ³
Нарушения со стороны нервной системы	Часто	Головная боль
	Нечасто	Судороги Парестезия Обморок ² Тревожность ² Повышенная возбудимость ² Бессонница ²
Нарушение со стороны органа	Очень редко	Фотофобия

зрения		
Нарушения со стороны сердца	Нечасто	Сердечная недостаточность ² Остановка сердца ² Тахикардия ² Брадикардия ² Инфаркт миокарда ² Тромбоэмболия ветвей легочной артерии ²
Нарушения со стороны сосудов	Нечасто	Снижение или повышение артериального давления ²
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Нечасто	Диспноэ ²
Желудочно-кишечные нарушения	Часто	Тошнота Рвота Диарея
	Нечасто	Запор ²
	Частота неизвестна	Псевдомембранозный колит ³
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Часто	Повышение активности «печеночных» трансаминаз Повышение активности щелочной фосфатазы Повышение активности лактатдегидрогеназы Повышение концентрации билирубина в плазме крови
	Нечасто	Холестатический гепатит ² Повышение активности гамма-глутамилтрансферазы
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Часто	Сыпь
	Нечасто	Крапивница Кожный зуд
	Частота неизвестна	Токсический эпидермальный некролиз ³ Синдром Стивенса-Джонса ³ Мультиформная эритема ³ Лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами (DRESS синдром) ³ Острый генерализованный экзантематозный пустулез ³
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Нечасто	Повышение концентрации креатинина в крови Повышение концентрации мочевины в крови
Общие нарушения и реакции в месте	Часто	Местные реакции – воспаление
	Нечасто	Тромбофлебит

введения		Боль в месте введения
----------	--	-----------------------

¹Сообщалось о случаях положительной прямой или непрямой пробы Кумбса, а также о случаях снижения частичного тромбопластинового времени.

²Причинно-следственная связь с приёмом меропенема не установлена. Нежелательные реакции наблюдались в исследовании, включавшем 2904 иммунокомпетентных взрослых пациентов, получавших терапию меропенемом в дозах 500 мг или 1000 мг каждые 8 ч вследствие инфекций, не затрагивающих ЦНС. У 36 пациентов терапия была прекращена вследствие нежелательных явлений. В 5 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 нежелательной реакции с терапией меропенемом.

³Нежелательные 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

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

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

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://roszdravnadzor.gov.ru/>

4.9. Передозировка

Симптомы

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

Ограниченный постмаркетинговый опыт показывает, что, если нежелательные явления возникают после передозировки, они соответствуют профилю нежелательных явлений, описанному в разделе «Нежелательные реакции» (разделе 4.8.), и, как правило, имеют легкую степень тяжести и исчезают при отмене препарата или снижении дозы.

Лечение

В случае передозировки лечение 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 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 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 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 aeruginosa</i>	≤ 2	>8
<i>Acinetobacter</i>	≤ 2	>8
<i>Streptococcus</i> групп А, В, С, 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 B
- Группа *Streptococcus milleri* (*S. anginosus*, *S. constellatus*, *S. intermedius*)
- *Streptococcus pneumoniae*
- *Streptococcus pyogenes* группы A

Грамотрицательные аэробы:

- *Citrobacter freundii*
- *Citrobacter koseri*
- *Enterobacter aerogenes*
- *Enterobacter cloacae*
- *Escherichia coli*
- *Haemophilus influenzae*
- *Klebsiella oxytoca*
- *Klebsiella pneumoniae*
- *Morganella morganii*
- *Neisseria meningitidis*
- *Proteus mirabilis*
- *Proteus vulgaris*
- *Serratia marcescens*

Грамположительные анаэробы:

- *Clostridium perfringens*
- *Peptoniphilus asaccharolyticus*,
- Род *Peptostreptococcus* (включая *P. micros*, *P. anaerobius*, *P. magnus*)

Грамотрицательные анаэробы:

- *Bacteroides caccae*
- *Bacteroides fragilis*
- *Prevotella bivia*
- *Prevotella disiens*

Патогены, для которых актуальна проблема приобретенной резистентности

Грамположительные аэробы:

- *Enterococcus faecium*¹

Грамотрицательные аэробы:

- Род *Acinetobacter*
- *Burkholderia cepacia*
- *Pseudomonas aeruginosa*

Патогены, обладающие природной резистентностью

Грамотрицательные аэробы:

- *Stenotrophomonas maltophilia*
- *Legionella* spp.

Другие возбудители:

- *Chlamydomydia pneumoniae*
- *Chlamydomydia psittaci*
- *Coxiella burnetii*
- *Mycoplasma pneumoniae*

¹ Возбудители, обладающие промежуточной чувствительностью.

2 Все метициллин-резистентные стафилококки резистентны к меропенему.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Внутривенное введение в течение 30 мин меропенема здоровым добровольцам приводит к максимальной концентрации (C_{max}) в плазме крови равной примерно 11 мкг/мл для дозы 250 мг, 23 мкг/мл для дозы 500 мг и 49 мкг/мл для дозы 1000 мг.

Однако, в отношении C_{max} и площади под фармакокинетической кривой «концентрация-время» (AUC) нет абсолютной фармакокинетической пропорциональной зависимости от введенной дозы. Отмечено уменьшение плазменного клиренса с 287 до 205 мл/мин для доз от 250 мг до 2000 мг.

Внутривенная болюсная инъекция меропенема здоровым добровольцам в течение 5 мин приводит к максимальной концентрации в плазме, равной примерно 52 мкг/мл для дозы 500 мг и 112 мкг/мл – для дозы 1000 мг.

Через 6 часов после внутривенного введения 500 мг концентрация меропенема в плазме крови снижается до значений 1 мкг/мл и ниже.

Продленная (до 3-х часов) инфузия карбапенемов может привести к оптимизации их фармакокинетических и фармакодинамических параметров. При стандартной 30-минутной инфузии у здоровых добровольцев двух доз 500 и 2000 мг каждые 8 часов значение $\%T > \text{МИК}$ (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 $\%T > \text{МИК}$ увеличился до 43 и 73 %, соответственно для 500 и 2000 мг. Средняя плазменная концентрация у здоровых добровольцев после внутривенного болюсного введения в течение 10 мин 1000 мг превышала МИК 4 мкг/мл для 42 % интервала дозирования по сравнению с 59 % при 3-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 препарата не наблюдается. У пациентов с нормальной функцией почек период полувыведения составляет примерно 1 час.

Связывание с белками плазмы примерно 2 %.

Единственный метаболит меропенема микробиологически неактивен.

Элиминация

Около 70 % внутривенной дозы меропенема выводится почками в неизменном виде в течение 12 часов, после чего определяется незначительная почечная экскреция. Концентрации меропенема в моче, превышающие 10 мкг/мл, поддерживаются в течение 5 часов после введения дозы 500 мг. При режимах введения 500 мг каждые 8 часов или 1000 мг каждые 6 часов не наблюдалось кумуляции меропенема в плазме крови и в моче у добровольцев с нормальной функцией печени.

Почечная недостаточность

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

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

Печеночная недостаточность

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

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 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 годности (срок хранения)

Невскрытый флакон

2 года.

Приготовленный раствор

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

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

При температуре ниже 25 °С.

Условия хранения после восстановления/разбавления/первого вскрытия лекарственного препарата см. в разделе 6.3.

6.5. Характер и содержимое первичной упаковки

По 250 мг, 500 мг или 1000 мг действующего вещества во флакон из прозрачного бесцветного стекла I гидролитического класса вместимостью 20 мл, укупоренный пробкой резиновой из бромбутилкаучука, обжатый колпачком комбинированным.

1 флакон с препаратом вместе с листком-вкладышем в пачке картонной.

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

Приготовление раствора для внутривенной болюсной инъекции

Препарат следует растворить стерильной водой для инъекций (5 мл на 250 мг меропенема), при этом концентрация раствора составляет 50 мг/мл.

Приготовление раствора для инфузии

Препарат 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.

При разведении препарата следует соблюдать стандартный режим асептики.

Восстановленный раствор – прозрачная жидкость от бесцветного до желтого цвета.

Восстановленный раствор рекомендуется вводить сразу после приготовления.

Все флаконы предназначены только для однократного применения.

Утилизация

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в соответствии с установленными национальным законодательством требованиями.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

Акционерное общество «АЛТЕГРА» (АО «АЛТЕГРА»)

141983, Московская область, г.о. Дубна, г. Дубна, проспект Науки, д. 33

Тел.: +7 (495) 128-67-28

E-mail: info@altegra.bio

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Агентство по фармаконадзору «Фармкомплаенс»

129626, г. Москва, проспект Мира, д. 104, этаж 8, пом. I, комната 11

тел.: +7 (495) 142-24-87
e-mail: pv@farmakonadzor.com

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.03.2025 № 8051
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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