

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

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

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

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: меропенем.

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

Каждый флакон содержит 570 мг меропенема тригидрата, эквивалентного 500 мг безводного меропенема.

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

Каждый флакон содержит 1140 мг меропенема тригидрата, эквивалентного 1000 мг безводного меропенема.

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.

Порошок от белого до светло-желтого цвета.

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

Меронем показан для лечения у детей (старше 3 мес) и взрослых следующих инфекционно-воспалительных заболеваний, вызванных одним или несколькими чувствительными к меропенему возбудителями (см. разделы 4.4, 5.1):

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

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

Эффективность препарата Меронем 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, инфекций мочевыводящих путей, гинекологических инфекций, таких как эндометрит, инфекций кожи и структур кожи.

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

При лечении менингита рекомендуемая доза составляет 2 г каждые 8 часов.

При лечении некоторых инфекций, в частности, вызванных менее чувствительными возбудителями (такими как Enterobacteriaceae, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp.), или при очень тяжелых инфекциях рекомендуемая доза составляет до 2 г каждые 8 часов.

Безопасность приема дозы 2 г в виде болюсной инъекции недостаточно изучена.

Особые группы пациентов

Пациенты с почечной недостаточностью

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 Меронем, 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 препарата Меронем для введения пациентам, находящимся на перитонеальном диализе.

Пациенты с печеночной недостаточностью

У пациентов с печеночной недостаточностью нет необходимости коррекции дозы (см. раздел 4.4).

Лица пожилого возраста

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

Дети

Дети от 0 до 3 месяцев

Безопасность и эффективность препарата Меронем 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 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 составляет 40 мг/кг каждые 8 часов.

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

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

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

Способ применения

Меронем для внутривенного применения может вводиться в виде внутривенной болюсной инъекции в течение не менее 5 мин, либо в виде внутривенной инфузии в течение 15–30 мин, для разведения следует использовать соответствующие инфузионные жидкости (см. 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 восстановлению лекарственного препарата перед введением 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-лактадную структуру (т.е., к пенициллинам или цефалоспорином).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Следует соблюдать осторожность при одновременном назначении с потенциально нефротоксичными препаратами, а также 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.

Резистентность

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.

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.

Реакции гиперчувствительности

Имеются клинические и лабораторные признаки перекрестных аллергических реакций между другими карбапенемами и бета-лактадными антибиотиками, пенициллинами и цефалоспорином. Имеются редкие сообщения о случаях реакций гиперчувствительности (в том числе, с летальным исходом) при использовании препарата Меронем, как и других бета-лактадных антибиотиков (см. раздел 4.8). Перед началом терапии меропенемом необходимо тщательно опросить пациента, обратив особое внимание на реакции гиперчувствительности к бета-лактадным антибиотикам в анамнезе. Меронем должен применяться с осторожностью у пациентов с указаниями в анамнезе на реакции гиперчувствительности к бета-лактадным антибиотикам (т.е. к пенициллинам и цефалоспорином).

Если возникла аллергическая реакция на меропенем, то необходимо прекратить введение препарата и принять соответствующие меры.

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 препаратом Меронем (см. раздел 4.8). Реакции гиперчувствительности также могут прогрессировать до синдрома Коуниса – серьезной аллергической реакции, которая может привести к инфаркту миокарда (см. раздел 4.8). В случае появления признаков и симптомов, свидетельствующих о развитии указанных реакций, следует незамедлительно отменить терапию меропенемом и рассмотреть альтернативное лечение.

Рабдомиолиз

При применении меропенема сообщалось о случаях рабдомиолиза. Если наблюдаются признаки или симптомы рабдомиолиза, следует отменить терапию препаратом Меронем и начать соответствующее лечение.

Лекарственное поражение печени (ЛПП)

Применение меропенема может привести к лекарственному поражению печени (ЛПП) (см. раздел 4.8). При подозрении на ЛПП необходимо контролировать функцию печени. При возникновении ЛПП тяжелой степени прекращение лечения следует рассматривать как клинически целесообразное.

Колит, связанный с применением антибиотиков

В редких случаях при применении препарата Меронем, 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 препарата Меронем. При развитии псевдомембранозного колита следует отменить Меронем. Противопоказано применение препаратов, тормозящих перистальтику кишечника.

Судороги

На фоне применения карбапенемов, в том числе, меропенема, нечасто сообщалось о возникновении судорог (см. раздел 4.8). Следует соблюдать осторожность при применении препарата Меронем у пациентов со сниженным порогом судорожной готовности.

Контроль функции печени

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

Одновременное применение с вальпроевой кислотой/натрия вальпроатом/вальпромидом

Не рекомендуется совместный прием препарата Меронем 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.

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

Меронем содержит натрий

Меронем 0,5 г: во флаконе с 500 мг данного лекарственного препарата содержится 45 мг натрия, что эквивалентно 2,25 % от рекомендуемой Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) максимального суточного потребления натрия 2 г для взрослых.

Меронем 1 г: во флаконе с 1 г данного лекарственного препарата содержится 90 мг натрия, что эквивалентно 4,5 % от рекомендованного ВОЗ максимального суточного потребления натрия 2 г для взрослых.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Применение препарата Меронем во время приема других препаратов не сопровождалось развитием неблагоприятных фармакологических взаимодействий. Исследований взаимодействия с конкретными лекарственными средствами, кроме пробенецида, не проводилось.

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 препарата Меронем, вводимого без пробенецида, являются адекватными, совместное введение пробенецида с препаратом Меронем не рекомендуется.

Возможное действие препарата Меронем на степень связи других препаратов с белками плазмы крови или метаболизм не изучалось. Связывание препарата Меронем 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 препарата Меронем и препаратов вальпроевой кислоты.

Пероральные антикоагулянты

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 препарата Меронем у женщин во время беременности не изучалась.

Исследования на животных не показали каких-либо неблагоприятных эффектов на развивающийся плод.

Меронем 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. Меронем 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 Меронем.

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

Не проводилось исследований влияния препарата Меронем на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Тем не менее, следует принимать во внимание, что при приеме препарата Меронем 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

В таблице представлены нежелательные реакции по системно-органным классам (СОК) и частоте. Частота развития определяется как: 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 ($< 1/10\ 000$) и частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Таблица 1.

Системно-органный класс	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 ($< 1/10\ 000$)	Неизвестно (невозможно установить по имеющимся данным)
Инфекции и инвазии			Кандидоз слизистой оболочки полости рта, вагинальный кандидоз			
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы		Тромбоцитоз	Тромбоцитопения, нейтропения, лейкопения, эозинофилия			Агранулоцитоз***, гемолитическая анемия***
Нарушения со стороны иммунной системы					Проявления анафилаксии*** (см. разделы 4.3, 4.4), ангионевротический отек***	
Нарушения метаболизма и питания			Гипокалиемия***			
Нарушения со стороны нервной системы		Головная боль	Судороги (см. раздел 4.4.), парестезия, обморок**, галлюцинации**, депрессия*, тревожнос	Делирий***		

			ть**, повышенн ая возбудимо сть**, бессонниц а**			
Нарушения со стороны сердца/нарушен ия со стороны сосудов			Сердечная недостато чность**, остановка сердца**, тахикарди я**, брадикард ия**, инфаркт миокарда* *, снижение или повышени е артериаль ного давления (АД)**, тромбозмб олия ветвей легочной артерии**			
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения			Диспноз**			
Желудочно- кишечные нарушения		Диарея, рвота, тошнота, повышени е активности «печеночн ых» трансамин аз,	Запор**, холестатич еский гепатит**, повышени активности гамма- глутамилт			Псевдомембр анозный колит***

		щелочной фосфатазы, лактатдегидрогеназы и концентрации билирубина в сыворотке крови	рансферазы			
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей			Лекарственное поражение печени***			
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		Сыпь	Крапивница, кожный зуд			Токсический эпидермальный некролиз***, синдром Стивенса-Джонсона***, мультиформная эритема***, лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами (DRESS синдром)***, острый генерализованный экзантематозный пустулез*** (см. раздел 4.4)
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани						Рабдомиолиз**
Нарушения со стороны почек и			Повышение концентра			

мочевыводящих путей			ции креатинин а в крови, повышени е концентра ции мочевины в крови			
Общие нарушения и реакции в месте введения		Местные реакции воспаление	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 приёмом препарата Меронем не установлена. Побочные эффекты наблюдали в исследовании, включавшем 2904 иммунокомпетентного взрослого пациента, получавшего терапию препаратом Меронем (500 мг или 1000 мг каждые 8 ч) вследствие инфекций, не затрагивающих центральную нервную систему. У 36-ти пациентов терапия была прекращена вследствие нежелательных явлений. В 5-ти случаях не исключена связь летального исхода с проводимой терапией. На фоне тяжелого состояния пациентов, многочисленных заболеваний и множественной сопутствующей терапии другими лекарственными препаратами, не представлялось возможным сделать вывод о связи побочного эффекта с терапией препаратом Меронем.

*** 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 (см. раздел 4.4).

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

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

Российская Федерация

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

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Тел.: +7 (499) 578-02-20

Эл.почта: info@roszdravnadzor.gov.ru

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

Республика Казахстан

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан
Адрес: 010000, г. Астана, район Байконур, ул. А. Иманова 13 (БЦ "Нурсаулет 2")
Тел.: +7 (7172) 235-135
Эл.почта: farm@dari.kz
<https://www.ndda.kz/>

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

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).

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.

Механизм развития резистентности

Тесты *in vitro* показывают, что меропенем действует синергетически 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: (1) нарушение проницаемости клеточной стенки грамотрицательных бактерий из-за нарушения синтеза поринов; (2) уменьшение сродства к целевым ПСБ; (3) активация механизмов эффлюкса; (4) 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)
Enterobacteriaceae	≤ 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 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 (группа В)

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

Streptococcus pneumoniae

Streptococcus pyogenes (группа А)

Грамотрицательные аэробы

Citrobacter freundii

Citrobacter koseri

Enterobacter aerogenes

Enterobacter cloacae

Escherichia coli

Haemophilus influenzae

Klebsiella oxytoca

Klebsiella pneumoniae

Morganella morganii

Neisseria meningitidis

Proteus mirabilis

Proteus vulgaris

Serratia marcescens

Грамположительные анаэробы

Clostridium perfringens

Peptoniphilus asaccharolyticus

Род *Peptostreptococcus* (включая (в т. ч. *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:

Chlamydophila pneumoniae
Chlamydophila psittaci
Coxiella burnetii
Mycoplasma pneumoniae

¹Возбудители, обладающие промежуточной чувствительностью

²Все метициллин-резистентные стафилококки резистентны к меропенему

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Внутривенное введение в течение 30 мин препарата Меронем здоровым добровольцам приводит к максимальной концентрации в плазме крови равной примерно 11 мкг/мл для дозы 250 мг, 23 мкг/мл для дозы 500 мг и 49 мкг/мл для дозы 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 250 мг до 2 г.

Внутривенная болюсная инъекция препарата Меронем здоровым добровольцам в течение 5 мин приводит к C_{max} в плазме, равной примерно 52 мкг/мл для дозы 500 мг и 112 мкг/мл – для дозы 1 г.

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

Продленная (до 3-х часов) инфузия карбапенемов может привести к оптимизации их фармакокинетических и фармакодинамических параметров. При стандартной 30-минутной инфузии у здоровых добровольцев двух доз 500 и 2000 мг каждые 8 часов значение $\%T > \text{МИК}$ (соотношение между периодом времени, когда концентрация препарата превышает МИК, и интервалом дозирования; $\text{МИК} = 4 \text{ мкг/мл}$) 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%.

Элиминация

Около 70% внутривенной дозы препарата Меропенем 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 1 г каждые 6 часов не наблюдалось кумуляции меропенема в плазме крови и в моче у добровольцев с нормальной функцией печени.

Единственный метаболит меропенема микробиологически неактивен.

Пациенты с нарушением функции почек

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

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

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

Пациенты с нарушением функции печени

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 Меронем 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 безводный

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

4 года.

Приготовленный раствор

Внутривенное введение (болюсная инъекция)

Полученный раствор сохраняет стабильность в течение 3 ч при температуре до 25°C и в течение 16 часов при хранении в холодильнике 2–8 °C.

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

Раствор препарата Меронем не должен замораживаться.

Внутривенное введение (инфузия)

Полученный раствор сохраняет стабильность в течение 3 часов при температуре до 25 °C и в течение 24 часов при хранении в холодильнике (2-8°C), если для его приготовления был использован 0,9% раствор натрия хлорида. Раствор, приготовленный с использованием 5% раствора декстрозы (глюкозы), должен быть использован немедленно.

Раствор препарата Меронем не должен замораживаться.

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

Хранить при температуре не выше 30 °C.

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

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

Порошок для приготовления раствора для внутривенного введения 0,5 г

По 0,5 г действующего вещества в стеклянные флаконы вместимостью 20 мл типа 1 (ЕФ), закрытые резиновой пробкой, обжатые алюминиевым кольцом и пластмассовой крышечкой.

По 10 флаконов с листком-вкладышем в картонную пачку с контролем первого вскрытия.

Порошок для приготовления раствора для внутривенного введения 1 г

По 1 г действующего вещества в стеклянные флаконы вместимостью 30 мл типа 1 (ЕФ), закрытые резиновой пробкой, обжатые алюминиевым кольцом и пластмассовой крышечкой.

По 10 флаконов с листком-вкладышем в картонную пачку с контролем первого вскрытия.

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

Внутривенное введение (болюсная инъекция)

Для приготовления раствора для внутривенных болюсных инъекций препарат Меронем следует растворить стерильной водой для инъекций (5 мл на 250 мг меропенема), при этом концентрация раствора составляет 50 мг/мл.

Внутривенное введение (инфузия)

Для приготовления раствора для внутривенных инфузий препарат Меронем 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.

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

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

США

Пфайзер Инк.

66 Хадсон Бульвар Ист, Нью-Йорк, штат Нью-Йорк 10001-2192

Тел.: +1 (212) 733-23-23

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Пфайзер Инновации»

Адрес: 123112, г. Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (Блок С)

Тел.: +7 (495) 287-50-00
Факс: +7 (495) 287-53-00
Эл.почта: Russia@pfizer.com

Республика Казахстан

Филиал компании Pfizer Export B.V. (Пфайзер Экспорт Би.Ви.) в Республике Казахстан
Адрес: 050000, г. Алматы, Медеуский район, пр. Н. Назарбаева, д. 100/4
Тел.: +7 (727) 250 09 16
Факс: +7 (727) 250 42 09
Эл.почта: PfizerKazakhstan@pfizer.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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