

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

МЕРОПЕНЕМ-ДЖИЭФСИ, 250 мг, порошок для приготовления раствора для внутривенного введения

МЕРОПЕНЕМ-ДЖИЭФСИ, 500 мг, порошок для приготовления раствора для внутривенного введения

МЕРОПЕНЕМ-ДЖИЭФСИ, 1000 мг, порошок для приготовления раствора для внутривенного введения

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: меропенем

МЕРОПЕНЕМ-ДЖИЭФСИ, 250 мг, порошок для приготовления раствора для внутривенного введения

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

МЕРОПЕНЕМ-ДЖИЭФСИ, 500 мг, порошок для приготовления раствора для внутривенного введения

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

МЕРОПЕНЕМ-ДЖИЭФСИ, 1000 мг, порошок для приготовления раствора для внутривенного введения

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

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

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Порошок для приготовления раствора для внутривенного введения.

От белого до белого с желтоватым оттенком цвета порошок.

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

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

- пневмонии, включая нозокомиальные пневмонии;
- инфекции мочевыводящей системы;
- инфекции брюшной полости;
- инфекционно-воспалительные заболевания органов малого таза, такие как эндометрит;

- инфекции кожи и ее структур;
- менингит;
- септицемия.

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

Эффективность меропенема доказана как в режиме монотерапии, так и в комбинации с другими антимикробными средствами при лечении полимикробных инфекций.

Применение меропенема внутривенно было эффективным для лечения муковисцидоза и хронических инфекций нижних дыхательных путей как в режиме монотерапии, так и в комбинации с другими антибактериальными препаратами. Эрадикация микроорганизмов не всегда была подтверждена.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Взрослые

Доза и продолжительность терапии должны устанавливаться в зависимости от вида и тяжести инфекции и состояния пациента:

- 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;
- 2 г 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 2 г каждые 8 часов.

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

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

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

Пациенты на гемодиализе и гемофильтрации

Меропенем выводится при гемодиализе и гемофильтрации. Если требуется продолжительное лечение, рекомендуется, чтобы препарат МЕРОПЕНЕМ-ДЖИЭФСИ (в зависимости от вида 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 коррекция дозы препарата (см. раздел 4.4).

Дети

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

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

У детей массой тела более 50 кг следует использовать дозы, рекомендованные 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/кг в виде болюсной инъекции недостаточно изучена.

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

Способ применения

Препарат МЕРОПЕНЕМ-ДЖИЭФСИ 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. 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 введения препарата, 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).

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-лактамными антибиотиками, пенициллинами и цефалоспоринами. Имеются редкие сообщения о случаях реакций гиперчувствительности (в том числе, с фатальным исходом) при использовании меропенема, как и других бета-лактамных антибиотиков (см. раздел 4.8). Перед началом терапии меропенемом необходимо тщательно опросить пациента, обратив особое внимание на реакции гиперчувствительности к бета-лактамным антибиотикам в анамнезе. Меропенем должен

применяться с осторожностью у пациентов с указаниями в анамнезе на реакции гиперчувствительности к бета-лактамам (т.е. к пенициллинам и цефалоспорином). 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 (натрий)

Каждый флакон препарата МЕРОПЕНЕМ-ДЖИЭФСИ в дозе 250 мг содержит 0,98 моль (22,5 мг) натрия.

Каждый флакон препарата МЕРОПЕНЕМ-ДЖИЭФСИ в дозе 500 мг содержит 1,96 моль (45 мг) натрия.

Каждый флакон препарата МЕРОПЕНЕМ-ДЖИЭФСИ в дозе 1000 мг содержит 3,91 моль (90 мг) натрия.

Необходимо учитывать пациентам, находящимся на диете с ограничением поступления натрия.

Дети

Опыта применения меропенема в педиатрической практике у пациентов с нейтропенией или с первичным или с 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 не прямых антикоагулянтов (например, варфарина) и антибактериальных препаратов. Риск усиления антикоагулянтного эффекта может зависеть от характера инфекции, возраста и общего состояния пациента, поэтому оценить влияние антибактериального препарата на увеличение международного нормализованного отношения (МНО) сложно.

Во время совместного приема антибактериального препарата и непрямого антикоагулянта и некоторое время после его прекращения рекомендуется частый мониторинг МНО.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Безопасность применения меропенема у женщин во время беременности не изучалась.

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

Меропенем не должен применяться во время беременности, за исключением случаев, когда потенциальное преимущество для матери от его применения превышает возможный риск для плода. В каждом случае препарат должен применяться под строгим наблюдением врача.

Лактация

Получены данные о выделении меропенема с грудным молоком. Меропенем не должен применяться в период грудного вскармливания, за исключением тех случаев, когда потенциальное преимущество для матери от применения препарата превышает возможный риск для ребенка. Оценив преимущество для матери, следует принять решение о прекращении грудного вскармливания либо об отмене препарата.

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*	Часто	Тромбоцитоз
	Нечасто	Тромбоцитопения Нейтропения Лейкопения Эозинофилия
	Частота неизвестна	Агранулоцитоз*** Гемолитическая анемия***
Нарушения со стороны иммунной системы	Очень редко	Проявления анафилаксии*** Ангioneвротический отек***
Психические нарушения	Нечасто	Галлюцинации** Депрессия**
	Редко	Делирий***
Нарушения со стороны нервной системы	Часто	Головная боль
	Нечасто	Судороги Парестезия Обморок** Тревожность** Повышенная возбудимость** Бессонница**
Нарушения со стороны органа зрения	Очень редко	Фотофобия
Нарушения со стороны сердца	Нечасто	Сердечная недостаточность** Остановка сердца** Тахикардия** Брадикардия** Инфаркт миокарда** Тромбоэмболия ветвей легочной артерии**

Системно-органный класс	Частота	Нежелательные реакции
Нарушения со стороны сосудов	Нечасто	Снижение или повышение артериального давления**
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Нечасто	Диспноэ**
Желудочно-кишечные нарушения	Часто	Тошнота Рвота Диарея
	Нечасто	Запор**
	Частота неизвестна	Псевдомембранозный колит***
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** Повышение активности гамма-глутамилтрансферазы
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Часто	Сыпь
	Нечасто	Крапивница Кожный зуд
	Частота неизвестна	Токсический эпидермальный некролиз*** Синдром Стивенса-Джонсона*** Мультиформная эритема*** Лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром)*** Острый генерализованный экзантематозный пустулез***
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Нечасто	Повышение концентрации креатинина в крови Повышение концентрации мочевины в крови
Общие нарушения и реакции в месте введения	Часто	Местные реакции – воспаление
	Нечасто	Тромбофлебит Боль в месте введения

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

** Причинно-следственная связь с 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.

*** Нежелательные реакции, идентифицированные в пострегистрационном периоде.

Дети

Частота, вид и тяжесть нежелательных реакций у детей и взрослых ожидается, что будут одинаковы.

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

Возможна случайная передозировка меропенема во время лечения, особенно у пациентов с нарушением функции почек при отсутствии коррекции дозы препарата.

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 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.

Тесты *in vitro* показывают, что меропенем действует синергически 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 представлены 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

Патогены	Чувствительность (мг/л)	Резистентность (мг/л)
<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}	≤ 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:

- *Chlamydophila pneumoniae*
- *Chlamydophila psittaci*
- *Coxiella burnetti*
- *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 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 меропенема здоровым добровольцам в течение 5 мин приводит к максимальной концентрации в плазме, равной примерно 52 мкг/мл для дозы 500 мг и 112 мкг/мл – для дозы 1 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; 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 у 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 кумуляции препарата не наблюдается. У пациентов с нормальной функцией почек период полувыведения составляет примерно 1 час.

Связывание с белками плазмы примерно 2 %.

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 1 г

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.

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

МЕРОПЕНЕМ-ДЖИЭФСИ, 250 мг, порошок для приготовления раствора для внутривенного введения

Натрия карбонат – 52,0 мг

МЕРОПЕНЕМ-ДЖИЭФСИ, 500 мг, порошок для приготовления раствора для внутривенного введения

Натрия карбонат – 104,0 мг

МЕРОПЕНЕМ-ДЖИЭФСИ, 1000 мг, порошок для приготовления раствора для внутривенного введения

Натрия карбонат – 208,0 мг

Препарат представляет собой стерильную смесь меропенема тригидрата и натрия карбоната в соотношении 84,6 % : 15,4 %.

6.2. Несовместимость

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

6.3. Срок годности (срок хранения)

Невскрытый флакон

3 года.

Приготовленный раствор

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 в оригинальной упаковке (флакон(-ы) в пачке / коробке) при температуре не выше 25 °С для защиты от света.

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

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

МЕРОПЕНЕМ-ДЖИЭФСИ, 250 мг, порошок для приготовления раствора для внутривенного введения

Количество препарата, содержащее 250 мг меропенема, помещают во флаконы из бесцветного стекла (1 гидролитического класса) вместимостью 10 мл, 20 мл или 30 мл, герметично укупоренные пробкой из хлорбутиловой резины, обжатые алюминиевыми колпачками или колпачками комбинированными (алюминиевыми колпачками с предохранительной полипропиленовой крышкой с тиснением «GRHC» или без него).

На флакон наносят этикетку.

По 1 флакону с препаратом и листов-вкладышем помещают в пачку картонную.

Для стационаров: по 5, 10 или 50 флаконов с равным количеством листов-вкладышей помещают в картонную коробку. На коробку наклеивают этикетку.

МЕРОПЕНЕМ-ДЖИЭФСИ, 500 мг, порошок для приготовления раствора для внутривенного введения

Количество препарата, содержащее 500 мг меропенема, помещают во флаконы из бесцветного стекла (1 гидролитического класса) вместимостью 10 мл, 20 мл или 30 мл, герметично укупоренные пробкой из хлорбутиловой резины, обжатые алюминиевыми колпачками или колпачками комбинированными (алюминиевыми колпачками с предохранительной полипропиленовой крышкой с тиснением «GRHC» или без него).

На флакон наносят этикетку.

По 1 флакону с препаратом и листов-вкладышем помещают в пачку картонную.

Для стационаров: по 5, 10 или 50 флаконов с равным количеством листов-вкладышей помещают в картонную коробку. На коробку наклеивают этикетку.

МЕРОПЕНЕМ-ДЖИЭФСИ, 1000 мг, порошок для приготовления раствора для внутривенного введения

Количество препарата, содержащее 1000 мг меропенема, помещают во флаконы из бесцветного стекла (1 гидролитического класса) вместимостью 10 мл, 20 мл или 30 мл, герметично укупоренные пробкой из хлорбутиловой резины, обжатые алюминиевыми колпачками или колпачками комбинированными (алюминиевыми колпачками с предохранительной полипропиленовой крышкой с тиснением «GRHC» или без него).

На флакон наносят этикетку.

По 1 флакону вместе с листком-вкладышем помещают в пачку картонную.

Для стационаров: по 5, 10 или 50 флаконов с равным количеством листов-вкладышей помещают в картонную коробку. На коробку наклеивают этикетку.

Не все размеры упаковок могут быть доступны для реализации.

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

Для приготовления раствора для внутривенной болюсной инъекции препарат МЕРОПЕНЕМ-ДЖИЭФСИ следует растворить стерильной водой для инъекций (5 мл на 250 мг меропенема), при этом концентрация раствора составляет 50 мг/мл.

Для приготовления раствора для внутривенной инфузии препарат МЕРОПЕНЕМ-ДЖИЭФСИ следует растворить 0,9 % раствором натрия хлорида для инфузий или 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

Российская Федерация

ООО «ДЖИЭФСИ»

Адрес: 354340, Краснодарский край, г. Сочи, ул. Демократическая, 54А, помещение 1

Тел.: +7 989 836-11-33

Электронная почта: safety@gphc.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «ДЖИЭФСИ»

Адрес: 354340, Краснодарский край, г. Сочи, ул. Демократическая, 54А, помещение 1

Тел.: +7 989 836-11-33

Электронная почта: safety@gphc.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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