

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

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

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

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: меропенем.

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

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

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

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

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.

Белый или белый с желтоватым оттенком порошок.

Восстановленный раствор: прозрачный раствор от светло-желтого до желтого или зеленовато-желтого цвета.

Растворитель. Вода для инъекций, растворитель для приготовления лекарственных форм для инъекций

Бесцветная прозрачная жидкость.

Растворитель. Натрия хлорид, растворитель для приготовления лекарственных форм для инъекций, 0,9 %

Прозрачный бесцветный раствор.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Меропенем показан для лечения у детей (старше 3 мес) 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 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 длительность 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;

1000 мг 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 2000 мг 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 2000 мг каждые 8 часов.

Безопасность введения дозы 2000 мг в виде болюсной инъекции недостаточно изучена.

Особые группы пациентов

Лица пожилого возраста

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

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, 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

Меропенем выводится при гемодиализе и гемофильтрации. Если требуется продолжительное лечение меропенемом, рекомендуется, чтобы препарат (в зависимости от типа и тяжести инфекции) вводился по завершении процедуры гемодиализа, чтобы восстановить эффективную концентрацию в плазме крови.

В настоящее время нет данных об опыте применения меропенема для введения пациентам, находящимся на перитонеальном диализе.

Пациенты с печеночной недостаточностью

У пациентов с печеночной недостаточностью нет необходимости коррекции дозы.

Дети

Дети 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 для внутривенного введения составляет 10–20 мг/кг каждые 8 часов в зависимости от типа и тяжести инфекции, чувствительности патогенного микроорганизма и состояния пациента.

У детей 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

Внутривенно.

Препарат Меропенем может вводиться в виде внутривенной болюсной инъекции в течение не менее 5 мин, либо в виде внутривенной инфузии в течение 15–30 минут; 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 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-лактадную структуру (т. е. к пенициллинам или цефалоспорином).
- Детский возраст до 3-х месяцев.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

Одновременное применение с потенциально нефротоксичными препаратами.

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

Особые указания

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 меропенема, 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. Меропенем 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 симптомами (DRESS-синдром), мультиформная эритема, острый генерализованный экзантематозный пустулез наблюдались у пациентов, получающих терапию меропенемом (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 меропенемом 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 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 препарата Меропенем. При развитии псевдомембранозного колита следует отменить меропенем. 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 Меропенем у пациентов со сниженным порогом судорожной готовности.

Контроль функции печени

Применение препарата Меропенем 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 Меропенем и препаратов вальпроевой кислоты из-за возможного снижения концентрации вальпроевой кислоты в сыворотке крови. У некоторых пациентов может быть достигнута концентрация ниже терапевтической (см. раздел 4.5).

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.

Вспомогательные вещества

Данный лекарственный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на каждый флакон с 500 мг препарата, то есть, по сути, «не содержит натрия».

Данный лекарственный препарат содержит 1,96 ммоль (45,1 мг) натрия на каждый флакон с 1000 мг препарата, что эквивалентно 2,26 % от рекомендуемого ВОЗ для взрослого человека максимального ежедневного поступления, равного 2 г натрия.

Дети

Опыта применения препарата 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

Применение меропенема 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 меропенема, вводимого без пробенецида, являются адекватными, совместное введение пробенецида с препаратом Меропенем не рекомендуется.

Возможное действие меропенема на степень связывания других препаратов с белками плазмы крови или метаболизм не изучалось. Связывание 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.

Пероральные антикоагулянты

Неоднократно сообщалось о случаях усиления антикоагулянтного действия при одновременном применении 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 меропенема на развивающийся плод.

Применение препарата Меропенем во время беременности возможно только в тех случаях, когда предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода. В каждом случае препарат должен применяться под строгим наблюдением врача.

Лактация

Получены данные о выделении меропенема с грудным молоком. Препарат 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 препарата Меропенем на способность управлять автомобилем и другой техникой. Тем не менее, следует принимать во внимание, что при приеме препарата Меропенем могут наблюдаться головная боль, парестезия и судороги.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

В целом, меропенем характеризуется хорошей переносимостью. В редких случаях побочные эффекты приводили к отмене терапии. Серьезные неблагоприятные реакции редки.

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции, зарегистрированные в ходе клинических исследований и в пострегистрационном опыте применения, представлены в соответствии с перечнем системно-органных классов в последовательности медицинского словаря терминов для регуляторной деятельности (MedDRA). Частота возникновения определялась в соответствии со следующими категориями:

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).

Часто	Нечасто	Редко	Очень редко	Частота неизвестна
<i>Инфекции и инвазии</i>				
	вагинальный кандидоз			
	кандидоз слизистой оболочки полости рта			
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы*</i>				
тромбоцитоз	тромбоцитопения			агранулоцитоз***
	нейтропения			гемолитическая анемия***
	лейкопения			
	эозинофилия			
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>				
			проявления анафилаксии***	
			ангионевротический отек***	
<i>Нарушения метаболизма и питания</i>				
	гипокалиемия***			

Часто	Нечасто	Редко	Очень редко	Частота неизвестна
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>				
головная боль	судороги (см. раздел 4.4)	делирий**		
	парестезия			
	обморок**			
	галлюцинации**			
	депрессия**			
	тревожность**			
	повышенная возбудимость**			
	бессонница**			
<i>Нарушения со стороны сердца</i>				
	сердечная недостаточность*			
	остановка сердца**			
	тахикардия**			
	брадикардия**			
	инфаркт миокарда**			
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>				
	снижение или повышение артериального давления (АД)**			
	тромбоэмболия ветвей легочной артерии**			
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>				
	диспноэ**			
<i>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта</i>				
тошнота	запор**			псевдомембранозный колит***
рвота	холестатический гепатит**			
диарея	повышение активности гамма-глутамилтрансферазы			
повышение активности «печеночных» трансаминаз, щелочной фосфатазы, лактатдегидрогеназы и концентрации				

Часто	Нечасто	Редко	Очень редко	Частота неизвестна
билирубина в сыворотке крови				
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>				
	лекарственное поражение печени***			
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>				
сыпь	крапивница			токсический эпидермальный некролиз***
	кожный зуд			синдром Стивенса-Джонсона***
				мультиформная эритема***
				лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром)***
				острый генерализованный экзантематозный пустулез***
<i>Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани</i>				
				рабдомиолиз***
<i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i>				
	повышение концентрации креатинина в крови			
	повышение концентрации мочевины в крови			
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>				
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 применением меропенема не установлена.

Побочные эффекты наблюдали в исследовании, включавшем 2904 иммунокомпетентного взрослого пациента, получавшего терапию препаратом Меропенем (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 нежелательной реакции с применением меропенема.

*** Побочные эффекты, идентифицированные в пострегистрационном периоде.

Описание отдельных нежелательных реакций

Синдром Коуниса

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

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации 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 сообщений о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

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

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru или npr@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт: www.roszdravnadzor.gov.ru

4.9. Передозировка

Симптомы

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

Лечение

Лечение в случае передозировки должно быть симптоматическим.

В норме происходит быстрая элиминация препарата через почки.

У пациентов с нарушениями функции почек гемодиализ эффективно удаляет меропенем и его метаболит.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

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

Код АТХ: J01DH02.

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Меропенем – антибиотик класса карбапенемов, предназначен для парентерального применения, относительно устойчив к дегидропротеидазе-1 (ДГП-1) человека, не требует дополнительного введения ингибитора ДГП-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 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</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
<u>Другие стрептококки</u>	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}	$\leq 0,25$	$> 0,25$
<u>Грамположительные анаэробы</u>	≤ 2	> 8
<u>Грамотрицательные анаэробы</u>	≤ 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 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 препарата Меропенем здоровым добровольцам в течение 5 минут 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>МИК (соотношение между периодом времени, когда концентрация препарата превышает МИК, и

интервалом дозирования; МИК=4 мкг/мл) составило соответственно 30 % и 58 %. При введении добровольцам тех же доз методом 3-часовой инфузии каждые 8 часов показатель %T>МИК увеличился до 43 и 73 % соответственно для 500 и 2000 мг. Средняя плазменная концентрация у здоровых добровольцев после внутривенного болюсного введения в течение 10 минут 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.

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

Единственный метаболит меропенема микробиологически неактивен.

Элиминация

Около 70 % внутривенной дозы препарата Меропенем выводится почками в неизменном виде в течение 12 часов, после чего определяется незначительная почечная экскреция. 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.

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.

Печеночная недостаточность

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

Дети

Исследования 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

Порошок для приготовления раствора для внутривенного введения

Натрия карбонат

Растворитель. Вода для инъекций, растворитель для приготовления лекарственных форм для инъекций

Вода для инъекций

Растворитель. Натрия хлорид, растворитель для приготовления лекарственных форм для инъекций, 0,9 %

Натрия хлорид

Вода для инъекций

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)

Препарат

4 года.

Восстановленный раствор

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

Раствор меропенема не должен замораживаться.

Растворители

Вода для инъекций, растворитель для приготовления лекарственных форм для инъекций

3 года.

Натрия хлорид, растворитель для приготовления лекарственных форм для инъекций, 0,9 %

5 лет.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Препарат

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

Комплект с растворителем Вода для инъекций, растворитель для приготовления лекарственных форм для инъекций

Хранить при температуре не выше 25 °С. Хранить в оригинальной упаковке (пачке) для защиты от света. Не замораживать.

Комплект с растворителем Натрия хлорид, растворитель для приготовления лекарственных форм для инъекций, 0,9 %

Хранить при температуре не выше 25 °С. Хранить в оригинальной упаковке (пачке) для защиты от света.

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

6.5. Характер и содержание упаковки

Препарат

По 674,0 мг порошка во флаконы стеклянные номинальной вместимостью 10 мл; по 674,0 мг и 1348,0 мг порошка во флаконы стеклянные номинальной вместимостью 20 мл, герметично укупоренные резиновыми пробками, обжаты колпачками алюминиевыми или комбинированными.

1, 5, 10 флаконов вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в пачку из картона.

50 флаконов с приложением равного количества инструкций по медицинскому применению помещают в коробку из картона (для стационаров).

Растворитель Вода для инъекций, растворитель для приготовления лекарственных форм для инъекций

По 5 мл в ампулы нейтрального стекла марки НС-3 или в ампулы медицинского стекла 1-го гидролитического класса. Ампулы используются с насечкой/надрезом и точкой или кольцом излома.

Ампулы помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной.

Растворитель Натрия хлорид, растворитель для приготовления лекарственных форм для инъекций, 0,9 %

По 5 мл в ампулы нейтрального стекла марки НС-3 или ампулы медицинского стекла 1-го гидролитического класса. Ампулы используются с насечкой/надрезом и точкой или кольцом излома.

Ампулы помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной.

Упаковка в комплекте с растворителем – водой для инъекций или 0,9 % раствором натрия хлорида

В комплект входят:

- а) 1 флакон с препаратом 500 мг и 2 ампулы с растворителем на 5 мл или 1 флакон с препаратом 1000 мг и 4 ампулы с растворителем на 5 мл.
- б) 5 флаконов с препаратом 500 мг и 10 ампул с растворителем на 5 мл или 5 флаконов с препаратом 1000 мг и 20 ампул с растворителем на 5 мл.
- в) 10 флаконов с препаратом 500 мг и 20 ампул с растворителем на 5 мл или 10 флаконов с препаратом 1000 мг и 40 ампул с растворителем на 5 мл.

Комплект помещают в пачку из картона вместе с инструкцией по медицинскому применению.

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

Инструкции по приготовлению лекарственного препарата перед применением

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

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

Утилизация

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

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «ПРОМОМЕД РУС»

Адрес: 129090, г. Москва, проспект Мира, дом 13, строение 1, офис 13

Телефон: +7 (495) 640-25-28

Электронная почта: reception@promomed.pro

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «ПРОМОМЕД РУС»

Адрес: 129090, г. Москва, проспект Мира, дом 13, строение 1, офис 13

Телефон: 8 800 222 95 63; 8 800 777 86 04 (круглосуточно)

Электронная почта: hot_line@promomed.pro

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата Меропенем доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации) https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC.