

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

МЕПЕНЕМ

Регистрационный номер: ЛП-002354

Торговое название: Мепенем

Международное непатентованное название: меропенем

Лекарственная форма: порошок для приготовления раствора для внутривенного введения.

Состав:

В 1 флаконе содержится:

Активное вещество:

Меропенема тригидрат, эквивалентно меропенему безводному.....1000,000 мг;

Вспомогательное вещество: натрия карбонат безводный.....208,000 мг

Описание.

От белого до белого с желтоватым оттенком цвета порошок.

Фармакотерапевтическая группа: антибиотик – карбапенем

Код АТХ: [J01DH02]

Фармакологические свойства

Фармакодинамика.

Меропенем - антибиотик из группы карбапенемов для парентерального применения, оказывает бактерицидное действие. Взаимодействует с рецепторами - специфическими пенициллинсвязывающими белками на поверхности цитоплазматической мембраны, тормозит синтез пептидогликанового слоя клеточной стенки, подавляет транспептидазу, способствует высвобождению аутолитических ферментов клеточной стенки, что в итоге вызывает ее повреждение и гибель бактерий. Устойчив к действию дегидропептидазы-1, легко проникает через клеточную стенку бактерий, устойчив к действию большинства бета-лактамаз. Среди известных бета-лактамных антибиотиков обладает наиболее высокой активностью в отношении большинства аэробных и анаэробных грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов.

Активен *in vitro* и *in vivo* в отношении:

Грамположительных аэробов: *Enterococcus faecalis* (исключая ванкомицинрезистентные штаммы), *Staphylococcus aureus* (метициллинчувствительные); *Staphylococcus spp.*

(метициллинчувствительные), в т.ч. *Staphylococcus epidermidis*; *Streptococcus agalactiae*; *Streptococcus pneumoniae*; *Streptococcus pyogenes*, группа *Streptococcus milleri* (*Streptococcus anginosus*, *Streptococcus constellatus*, *Streptococcus intermedius*).

Грамотрицательных аэробов: *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*.

Грамположительных анаэробов: *Clostridium perfringens*, *Peptoniphilus asaccharolyticus*, *Peptostreptococcus* spp., включая *Peptostreptococcus anaerobius*, *Peptostreptococcus micros*, *Peptococcus magnus*.

Грамотрицательных анаэробов: *Bacteroides caccae*, *Bacteroides fragilis*, *Prevotella bivia*, *Prevotella disiens*.

Микроорганизмы, для которых актуальна проблема приобретенной резистентности:

Грамположительные аэробы: *Enterococcus faecium*.

Грамотрицательные аэробы: *Acinetobacter* spp., *Burkholderia cepacia*, *Pseudomonas aeruginosa*.

Микроорганизмы, обладающие природной резистентностью: *Stenotrophomonas maltophilia*, *Legionella* spp., *Chlamydophila pneumoniae*, *Chlamydophila psittaci*, *Coxiella burnetii*, *Mycoplasma pneumoniae*.

Фармакокинетика.

При однократном внутривенном (в/в) введении в течение 30 мин максимальная концентрация (C_{max}) меропенема в плазме составляет 23 мкг/мл для дозы 500 мг и 49 мкг/мл для дозы 1 г. C_{max} в плазме после 5 мин болюсной инъекции составляет 52 мкг/мл для дозы 500 мг и 112 мкг/мл для дозы 1 г.

Хорошо проникает в большинство тканей и жидкостей организма, в т.ч. в спинномозговую жидкость (СМЖ) больных бактериальным менингитом, достигая концентраций, превышающих требуемые для подавления большинства бактерий (бактерицидные концентрации создаются через 0.5-1.5 ч после начала инфузии). В незначительных количествах проникает в грудное молоко.

Связывание с белками плазмы крови примерно 2%. Подвергается незначительному метаболизму в печени с образованием единственного неактивного метаболита. Период полувыведения (T_{1/2}) - 1 ч, у детей до 2 лет - 1.5-2.3 ч. В диапазоне доз 10-40 мг/кг у детей наблюдается линейная зависимость фармакокинетических параметров. Не кумулирует.

Выводится почками - 70% в неизменном виде в течение 12 ч. Концентрация меропенема в моче, превышающая 10 мкг/мл, поддерживается в течение 5 ч после введения 500 мг. У больных с почечной недостаточностью клиренс коррелирует с клиренсом креатинина (КК). У пожилых пациентов снижение клиренса меропенема коррелирует со снижением КК, связанным с возрастом. T_{1/2} - 1.5 ч. Выводится при гемодиализе.

Показания к применению.

Инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительными к меропенему микроорганизмами (монотерапия или в комбинации с др. противомикробными лекарственными препаратами): инфекции нижних дыхательных путей (пневмония, включая госпитальную пневмонию); интраабдоминальные инфекции (осложненный аппендицит, перитонит); инфекции мочевыводящей системы (пиелонефрит, пиелит); инфекции кожи и мягких тканей (в т.ч. рожа, импетиго, вторично инфицированные дерматозы); бактериальный менингит; септицемия; инфекционно-воспалительные заболевания органов малого таза (включая эндометрит).

Эмпирическое лечение (в виде монотерапии или комбинации с противовирусными или противогрибковыми препаратами) при подозрении на бактериальную инфекцию у взрослых пациентов с фебрильными эпизодами на фоне нейтропении.

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

Противопоказания.

Повышенная чувствительность к меропенему, другим компонентам препарата и другим карбапенемам, выраженная гиперчувствительность (анафилактические реакции, тяжелые кожные реакции) к другим бета-лактамам антибиотикам (т.е. к пенициллинам или цефалоспорином); детский возраст (до 3 мес).

С осторожностью

При одновременном применении с нефротоксичными препаратами, пациентам с жалобами со стороны желудочно-кишечного тракта, особенно с колитами.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Безопасность применения меропенема у женщин во время беременности не изучалась. Препарат не должен применяться во время беременности, за исключением случаев, когда

потенциальная польза от его применения для матери превышает возможный риск для плода. В каждом случае препарат должен применяться под строгим наблюдением врача. При необходимости применения препарата в период лактации следует решить вопрос о прекращении грудного вскармливания.

Способ применения и дозы.

Внутривенно болюсно в течение не менее 5 минут, либо в виде внутривенной инфузии в течение 15 - 30 минут.

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

Рекомендуются следующие суточные дозы:

Взрослые

0.5 г внутривенно каждые 8 часов при пневмонии, инфекциях мочевыводящей системы, инфекционно-воспалительных заболеваниях органов малого таза, инфекциях кожи и мягких тканей.

1 г внутривенно каждые 8 часов при госпитальной пневмонии, перитоните, подозрении на бактериальную инфекцию у больных с нейтропенией, а также септицемии.

При бактериальном менингите рекомендуемая доза составляет 2 г каждые 8 часов.

При хронической почечной недостаточности дозу корректируют в зависимости от клиренса креатинина (КК): при КК 26-50 мл/мин - по 0.5-1-2 г 2 раза в сутки, 10-25 мл/мин - по 250-500-1000 мг 2 раза в сутки, менее 10 мл/мин - по 250-500-1000 мг 1 раз в сутки.

Меропенем выводится при гемодиализе. Если требуется продолжительное лечение, рекомендуется, чтобы единица дозы (определяется в зависимости от типа и тяжести инфекции) вводилась по завершении процедуры гемодиализа, чтобы восстановить эффективную концентрацию в плазме. В настоящее время нет данных об опыте применения меропенема у пациентов, находящихся на перитонеальном диализе.

У пациентов с печеночной недостаточностью коррекции дозы не требуется.

У пожилых пациентов с КК более 50 мл/мин коррекции дозы не требуется.

Дети

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

У детей с массой тела более 50 кг следует использовать дозы для взрослых.

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

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

Приготовление растворов

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

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

Для внутривенных инъекций и инфузий рекомендуется применять свежеприготовленный раствор меропенема.

Побочное действие.

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, диарея, повышение активности "печеночных" трансаминаз, щелочной фосфатазы, лактатдегидрогеназы, гипербилирубинемия, псевдомембранозный колит.

Со стороны системы кроветворения: тромбоцитоз, эозинофилия, тромбоцитопения, лейкопения, нейтропения, агранулоцитоз, гемолитическая анемия.

Со стороны нервной системы: головная боль, парестезии, судороги.

Аллергические реакции: зуд кожи, кожная сыпь, крапивница, мультиформная экссудативная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, ангионевротический отек, анафилактический шок.

Со стороны мочевыделительной системы: гиперкреатининемия, повышение концентрации мочевины в плазме.

Местные реакции: воспаление, тромбоз, болезненность в месте введения.

Прочие: положительная прямая или непрямая пробы Кумбса, снижение частичного тромбопластинового времени, вагинальный кандидоз, кандидоз слизистой оболочки полости рта.

Причинно-следственная связь с применением меропенема не установлена: запор, холестатический гепатит, сердечная недостаточность, остановка сердца, тахикардия, брадикардия, инфаркт миокарда, снижение или повышение артериального давления, тромбоэмболия легочной артерии, обморок, галлюцинации, депрессия, тревожность, повышенная возбудимость, бессонница, диспноэ.

Передозировка:

Случайная передозировка возможна во время лечения, особенно у пациентов с нарушенной функцией почек при этом возможно усиление дозозависимых побочных эффектов.

Лечение в случае передозировки должно быть симптоматическим. При гемодиализе происходит быстрая элиминация препарата.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

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 связи с белками плазмы, не предполагается.

Меропенем может уменьшать концентрацию вальпроевой кислоты в сыворотке крови. У некоторых пациентов может быть достигнута концентрация ниже терапевтической. Совместное применение карбапенемов и препаратов вальпроевой кислоты приводило 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 совместное применение меропенема и препаратов вальпроевой кислоты.

Специфических данных о возможных лекарственных взаимодействиях (за исключением пробенецида) нет.

При одновременном применении с непрямыми антикоагулянтами и некоторое время после его прекращения рекомендуется частый мониторинг международного нормализованного отношения.

Применение меропенема во время приема других препаратов не сопровождалось развитием неблагоприятных фармакологических взаимодействий.

Особые указания

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

При монотерапии известной или подозреваемой инфекции нижних дыхательных путей тяжелого течения, вызываемой *Pseudomonas aeruginosa*, рекомендуется регулярное определение чувствительности возбудителя.

На фоне применения карбапенемов, в том числе меропенема, нечасто сообщалось о возникновении судорог, следует соблюдать осторожность при применении препарата у пациентов со сниженным порогом судорожной готовности.

При развитии псевдомембранозного колита следует отменить препарат. Противопоказано применение препаратов, тормозящих перистальтику кишечника.

Пациенты, имеющие в анамнезе гиперчувствительность к карбапенемам, пенициллинам или другим бета-лактамным антибиотикам, могут проявлять гиперчувствительность к меропенему. Перед началом лечения необходимо тщательно опросить пациента на предмет наличия аллергических реакций в анамнезе. При возникновении аллергической реакции на меропенем, необходимо прекратить введение препарата и принять соответствующие меры.

Лечение больных с заболеваниями печени должно проводиться под тщательным контролем активности "печеночных" трансаминаз и концентрации билирубина.

В процессе лечения возможно развитие устойчивости возбудителей, в связи с чем длительное лечение проводят под постоянным контролем распространения резистентных штаммов. Не рекомендуется применение меропенема при инфекциях, вызванных метициллинрезистентными штаммами *Staphylococcus spp.*

Влияние на способность управлять транспортными средствами и заниматься другими потенциально опасными видами деятельности.

В период лечения необходимо соблюдать осторожность при вождении автотранспорта и занятии потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Форма выпуска.

Порошок для приготовления раствора для внутривенного введения 1,0 г. Количество препарата, содержащее 1,0 г меропенема во флаконы вместимостью 20 мл, герметически закупоренные пробками резиновыми, обжатые алюминиевыми колпачками или обжатые алюминиевым кольцом и предохранительным пластмассовым колпачком, на котором обозначен логотип «Elfa» или без пластмассового колпачка. По 1 флакону вместе с инструкцией по применению укладывают в пачку из картона.

Условия хранения.

Хранить в сухом, защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте.

Меропенем, разведенный, как описано выше, сохраняет удовлетворительную эффективность при хранении при комнатной температуре (ниже 25°С) или при хранении в холодильнике (до 4°С) в течение времени, указанного в следующей таблице:

Растворитель	Длительность хранения (ч)	
	При 15-25°С	При 4°С
Флаконы, разведенные водой для инъекций, предназначенные для болюсной инъекции	8	48
Растворы (1-20 мг/мл), приготовленные с :		
• 0,9 % натрия хлорида	8	48
• 5 % декстрозой	3	14
• 5 % декстрозой и 0,225 % натрия хлорида	3	14
• 5 % декстрозой и 0,9 % натрия хлорида	3	14
• 5 % декстрозой и 0,15 % калия хлорида	3	14
• 2,5 % или 10% маннитолом для в-в инфузий	3	14
• 10 % декстрозой	2	8
• 5 % декстрозой и 0,02 % натрия бикарбоната для в/в инфузий	2	8

Раствор Меропенема не должен замораживаться.

Срок годности.

3 года. Не использовать по истечении срока годности.

Отпуск из аптек.

По рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения

АО НПЦ «Эльфа»

115088, г. Москва, ул. Угрешская, д.14, стр.2

Производитель

ООО «Рузфарма», Россия

143132, Московская обл., Рузский район, г.п. Тучково, ул. Комсомольская, д. 12 стр. 1

ОАО «Биохимик», Россия

РФ, 430030, Республика Мордовия, г. Саранск, ул. Васенко, д. 15а

Организация, принимающая претензии от потребителей:

АО НПЦ «Эльфа», Россия

РФ, 115088, г.Москва, ул. Угрешская, д.14, стр.2

Тел./ факс: +7(495) 679-89-60/61