

Общая характеристика лекарственного препарата

1. Наименование лекарственного средства:

Меропенем.

2. Количественный и качественный состав на один флакон:

<i>Наименование</i>	<i>Количество</i>		<i>Единицы измерения</i>
- Активное вещество:			
Меропенема (в виде меропенема и натрия карбоната)	- 500	- 1000	мг

Каждый флакон дозировкой 500 мг содержит около 2 ммоль натрия (45 мг натрия).

Каждый флакон дозировкой 1000 мг содержит около 4 ммоль натрия (90 мг натрия).

3. Лекарственная форма

Порошок для приготовления раствора для внутривенного введения.

Порошок от белого до желтоватого цвета.

4. Клинические характеристики:

4.1. Показания к применению

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

- тяжелая пневмония, в том числе нозокомиальная и вентилятор-ассоциированная пневмония;
- бронхо-легочные инфекции при муковисцидозе;
- осложненные инфекции мочевыводящих путей;
- осложненные инфекции брюшной полости;
- родовые и послеродовые инфекции;
- осложненные инфекции кожи и мягких тканей;
- острый бактериальный менингит.

Меропенем может применяться для лечения лихорадки, вызванной бактериальной инфекцией, у пациентов с нейтропенией.

Меропенем может применяться для лечения бактериемии, вызванной любым из перечисленных выше заболеваний, и при подозрении на наличие такой связи.

Следует принимать во внимание официальные рекомендации по применению антибактериальных препаратов.

4.2. Способы применения и дозы

После разведения полученный раствор представляет собой прозрачную жидкость от бесцветного до светло-желтого или светло зелено-желтого

цвета.

4.2.1 Режим дозирования

Общие рекомендации по режиму дозирования препарата приведены в таблицах ниже.

Дозу и продолжительность терапии следует устанавливать индивидуально в зависимости от типа и тяжести инфекции, а также от клинического ответа на лечение.

При лечении некоторых инфекций, в частности, вызванных менее чувствительными возбудителями (такими как *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp.), или при очень тяжелых инфекциях, рекомендуемая доза для взрослых и подростков составляет до 2 г три раза в день, для детей — до 40 мг/кг три раза в день.

Взрослые и подростки

Показание	Доза для введения каждые 8 часов
Тяжелая пневмония, в том числе нозокомиальная и вентилятор-ассоциированная пневмонии	500 мг или 1 г
Бронхо-легочные инфекции при муковисцидозе	2 г
Осложненные инфекции мочевыводящих путей	500 мг или 1 г
Осложненные инфекции брюшной полости	500 мг или 1 г
Родовые и послеродовые инфекции	500 мг или 1 г
Осложненные инфекции кожи и мягких тканей	500 мг или 1 г
Острый бактериальный менингит	2 г
Фебрильная нейтропения	1 г

Дети

Дети младше 3 месяцев

Эффективность и безопасность применения меропенема у детей младше 3 месяцев, а также оптимальный режим дозирования не установлены. Однако имеющиеся ограниченные данные по фармакокинетике позволяют предположить, что оптимальным является введение 20 мг/кг каждые 8 часов (см. раздел 5.2).

Дети в возрасте от 3 месяцев до 11 лет с массой тела менее 50 кг

Показание	Доза для введения каждые 8 часов
Тяжелая пневмония, в том числе нозокомиальная и вентилятор-ассоциированная пневмонии	10-20 мг/кг
Бронхо-легочные инфекции при муковисцидозе	40 мг/кг
Осложненные инфекции мочевыводящих путей	10-20 мг/кг
Осложненные инфекции брюшной полости	10-20 мг/кг
Осложненные инфекции кожи и мягких тканей	10-20 мг/кг
Острый бактериальный менингит	40 мг/кг
Фебрильная нейтропения	20 мг/кг

Дети с массой тела более 50 кг

Для детей с массой тела более 50 кг следует применять режим дозирования

препарата, рекомендуемый для взрослых.

Опыт применения препарата у детей с нарушением функции почек отсутствует.

Пациенты пожилого возраста

Пожилым пациентам с нормальной функцией почек или клиренсом креатинина более 50 мл/мин коррекция дозы не требуется.

Пациенты с нарушением функции почек

Для взрослых и подростков с клиренсом креатинина менее 51 мл/мин дозу препарата следует уменьшить в соответствии с приведенными ниже рекомендациями. Имеются ограниченные данные, свидетельствующие в пользу применения указанных рекомендаций для стандартной дозы 2 г.

Клиренс креатинина (мл/мин)	Доза (на основе стандартного режима дозирования, приведенного выше)	Частота введения
26-50	стандартная доза	каждые 12 часов
10-25	0,5 дозы	каждые 12 часов
<10	0,5 дозы	каждые 24 часа

Меропенем выводится при гемодиализе и гемофильтрации. Препарат следует вводить по завершении процедуры гемодиализа.

В настоящее время нет рекомендаций по режиму дозирования препарата у пациентов, находящихся на перитонеальном диализе.

Пациенты с нарушением функции печени

Коррекция дозы не требуется (см. раздел 4.4).

4.2.2 Способ применения

Меропенем обычно вводят путем внутривенной инфузии в течение 15-30 минут (см. разделы 6.2, 6.3 и 6.6).

Взрослые и подростки

Дозы до 1 г могут быть введены в виде внутривенной болюсной инъекции в течение приблизительно 5 минут. Имеются ограниченные данные по безопасности о введении стандартной дозы 2 г в виде внутривенной болюсной инъекции.

Дети

Допускается внутривенное болюсное введение меропенема в течение 5 минут в дозе до 20 мг/кг. Имеются ограниченные данные о возможности внутривенного болюсного введения препарата детям в дозе до 40 мг/кг.

Инструкции по восстановлению препарата перед применением приведены в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к активному веществу.
- Гиперчувствительность к другим препаратам группы карбапенемов.
- Тяжелые реакции гиперчувствительности (например, анафилактические

реакции, тяжелые кожные реакции) на другие бета-лактамы антибиотики в анамнезе (например, пенициллины, цефалоспорины).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

При назначении меропенема необходимо принимать во внимание целесообразность использования карбапенемов в зависимости от тяжести инфекции, наличия резистентности к другим антибактериальным препаратам и риска селекции бактерий, резистентных к карбапенемам.

Резистентность *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter* spp.

Распространенность приобретенной антибиотикорезистентности различных возбудителей может изменяться в зависимости от региона и с течением времени, желательна наличие актуальной информации о резистентности распространенных возбудителей в конкретном регионе, особенно при лечении тяжелых инфекций.

Реакции гиперчувствительности

При применении меропенема, как и других бета-лактамов антибиотиков, возможно развитие серьезных реакций гиперчувствительности, иногда приводящих к летальному исходу (см. разделы 4.3 и 4.8).

У пациентов с реакциями гиперчувствительности к карбапенемам, пенициллинам или другим бета-лактамам антибиотикам в анамнезе возможно наличие перекрестной гиперчувствительности к меропенему. Перед началом терапии меропенемом необходимо тщательно опросить пациента, обратив особое внимание на реакции гиперчувствительности к бета-лактамам антибиотикам.

В случае возникновения серьезной аллергической реакции на меропенем необходимо прекратить введение препарата и принять соответствующие меры.

Имеются сообщения о развитии тяжелых нежелательных реакций со стороны кожи, таких как синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром), мультиформная эритема и острый генерализованный экзантематозный пустулез, на фоне терапии меропенемом (см. раздел 4.8). При появлении признаков и симптомов этих реакций следует немедленно прекратить введение меропенема и назначить другой антибактериальный препарат.

Колит, связанный с приемом антибиотиков

В редких случаях при применении меропенема, как и при применении практически всех антибактериальных препаратов, наблюдается развитие колита, связанного с приемом антибиотиков, и 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 (см. раздел 4.8). При развитии псевдомембранозного колита следует отменить меропенем и назначить специфическую терапию против *Clostridium difficile*.

Применение препаратов, тормозящих перистальтику кишечника, противопоказано.

Судороги

На фоне применения карбапенемов, в том числе меропенема, нечасто сообщалось о возникновении судорог (см. раздел 4.8).

Мониторинг функции печени

Во время терапии меропенемом следует тщательно контролировать функцию печени в связи с риском гепатотоксичности (нарушения функции печени с холестаазом и цитолизом) (см. раздел 4.8).

У пациентов с заболеваниями печени во время терапии меропенемом следует контролировать функцию печени. Коррекция дозы препарата не требуется (см. раздел 4.2).

Прямой антиглобулиновый тест (проба Кумбса)

Во время лечения меропенемом прямая и непрямая проба Кумбса могут быть положительными.

Применение в сочетании с вальпроевой кислотой, натрия вальпроатом, вальпромидом

Совместный прием меропенема и препаратов вальпроевой кислоты не рекомендуется (см. раздел 4.5).

Меропенем содержит натрий

Каждый флакон препарата Меропенем дозировкой 500 мг содержит 45 мг натрия, что составляет 2,25% от максимальной рекомендованной ВОЗ для взрослых суточной дозы, равной 2 г.

Каждый флакон препарата Меропенем дозировкой 1000 мг содержит 90 мг натрия, что составляет 4,5% от максимальной рекомендованной ВОЗ для взрослых суточной дозы, равной 2 г.

4.5. Взаимодействия

Исследования по изучению взаимодействия с другими препаратами (за исключением пробенецида) не проводились.

Пробенецид конкурирует с меропенемом за активную канальцевую секрецию, ингибируя почечную экскрецию и вызывая увеличение периода полувыведения и концентрации меропенема в плазме. При одновременном назначении пробенецида и меропенема необходимо соблюдать осторожность.

Возможное влияние меропенема на метаболизм и связывание с белками плазмы крови других препаратов не изучалось. Однако, учитывая низкую степень связывания меропенема с белками плазмы, можно предположить отсутствие взаимодействия с другими препаратами, основанного на механизме вытеснения из связи с белками плазмы крови.

Одновременное 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 с вальпроевой кислотой, натрия вальпроатом, вальпромидом (см. раздел 4.4).

Пероральные антикоагулянты

Неоднократно сообщалось о случаях усиления антикоагулянтного эффекта при совместном применении 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.

При совместном применении антибактериального препарата и непрямого антикоагулянта некоторое время после его прекращения рекомендуется частый мониторинг МНО.

Дети

Исследования взаимодействия проводились только на взрослых.

4.6. Применение во время беременности и кормления грудью, фертильность

Беременность

Безопасность применения меропенема у женщин во время беременности не установлена. Исследования на животных не показали каких-либо неблагоприятных эффектов на развивающийся плод (см. раздел 5.3).

В качестве меры предосторожности рекомендуется не использовать препарат во время беременности.

Лактация

Небольшое количество меропенема выделяется с грудным молоком. Препарат не следует применять в период грудного вскармливания, за исключением тех случаев, когда потенциальное преимущество для матери превышает возможный риск для ребенка.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и другими механизмами

Исследования о влиянии меропенема на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами не проводились. Тем не менее, следует принимать во внимание, что при применении меропенема могут наблюдаться головная боль, парестезия и судороги.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Согласно данным о 5026 случаях применения меропенема для лечения 4872 пациентов, наиболее часто возникающими нежелательными реакциями были диарея (2,3%), сыпь (1,4%), тошнота/рвота (1,4%) и воспаление в месте инъекции (1,1%). По данным лабораторных исследований, наиболее частыми нежелательными реакциями были тромбоцитоз (1,6%) и повышение уровня печеночных ферментов (1,5-4,3%).

Таблица нежелательных реакций

В таблице ниже все нежелательные побочные реакции перечислены по системно-органным классам, в соответствии с частотой встречаемости, которая устанавливается согласно следующей классификации: очень частые ($\geq 1/10$); частые ($\geq 1/100$, но $< 1/10$); нечастые ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$); редкие ($\geq 1/10\ 000$, но $< 1/1000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Системно-органные классы	Нежелательные реакции	Частота
Инфекции и инвазии	оральный и вагинальный кандидозы	нечасто
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	тромбоцитоз	часто
	эозинофилия, тромбоцитопения, лейкопения, нейтропения, агранулоцитоз, гемолитическая анемия	нечасто
Нарушения со стороны иммунной системы	ангионевротический отек, анафилаксия (см. разделы 4.3 и 4.4)	нечасто
Нарушения со стороны нервной системы	головная боль	часто
	парестезия	нечасто
	судороги (см. раздел 4.4)	редко
Желудочно-кишечные нарушения	диарея, рвота, тошнота, боль в животе	часто
	колит, связанный с приемом антибиотиков (см. раздел 4.4)	нечасто
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	повышение активности трансаминаз, повышение активности щелочной фосфатазы, повышение активности лактатдегидрогеназы	часто
	гипербилирубинемия	нечасто
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	сыпь, зуд	часто
	крапивница, токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, мультиформная эритема (см. раздел 4.4)	нечасто
	лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром), острый генерализованный экзантематозный пустулёз (см. раздел 4.4)	частота неизвестна
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	повышение уровня креатинина в крови, повышение уровня мочевины в крови	нечасто
Общие нарушения и реакции в месте введения	воспаление, боль	часто
	тромбофлебит, боль в месте инъекции	нечасто

Дети

Меропенем показан для лечения детей старше 3 месяцев. Согласно имеющимся ограниченными данным, свидетельства о повышении риска

каких-либо нежелательных реакций у детей отсутствуют. Все полученные сообщения о нежелательных реакциях соответствовали таковым среди взрослой популяции.

Сообщение о 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 национальную систему сообщения о нежелательных реакциях.

4.9. Мероприятия предпринимаемые при передозировке

У пациентов с нарушением функции почек возможна относительная передозировка препарата, если доза не скорректирована должным образом (см. раздел 4.2). Согласно ограниченным данным, полученным в пострегистрационном периоде, возникающие при передозировке нежелательные реакции соответствуют профилю нежелательных реакций, описанному в разделе 4.8, обычно являются легкими и исчезают после отмены препарата или снижения дозы. При необходимости проводят симптоматическую терапию.

У пациентов с нормальной функцией почек препарат быстро выводится почками.

Гемодиализ эффективно удаляет меропенем и его метаболит.

5. Фармакологические свойства:

5.1. Фармакодинамика

Фармакотерапевтическая группа: Антибактериальные средства для системного применения. Прочие бета-лактамы антибиотики. Карбапенемы.

Код АТХ: J01DH02.

Механизм действия

Меропенем оказывает бактерицидное действие, ингибируя синтез клеточной стенки грамположительных и грамотрицательных бактерий путем связывания с пенициллин-связывающими белками (ПСБ).

Взаимосвязь фармакокинетики/фармакодинамики

Как и в случае других бета-лактамов антибиотиков, эффективность меропенема сильнее всего коррелировала со временем, в течение которого концентрации препарата превышали минимальные ингибирующие концентрации (МИК) ($T > \text{МИК}$). В доклинических исследованиях меропенем продемонстрировал активность в том случае, когда концентрации в плазме крови превышали МИК для инфицирующих микроорганизмов в течение примерно 40% времени между введением препарата. Это целевое значение не было подтверждено в клинических исследованиях.

Механизм резистентности

Бактериальная резистентность к меропенему может возникнуть в результате:

1. снижения проницаемости внешней мембраны грамотрицательных бактерий (в связи со снижением продукции поринов);
2. снижения сродства с целевыми ПСБ;
3. повышения экспрессии компонентов эффлюксного насоса;
4. продукции бета-лактамаз, которые могут гидролизовать карбапенемы.

В странах Европейского Союза были зарегистрированы случаи инфекционных заболеваний, вызванных бактериями, устойчивыми к карбапенемам. Перекрестная резистентность между меропенемом и лекарственными средствами, принадлежащими к классам хинолонов, аминогликозидов, макролидов и тетрациклинов, с учетом целевых микроорганизмов, отсутствует. Тем не менее, бактерии могут проявлять резистентность более чем к одному классу антибактериальных средств в случае, если ее механизм включает непроницаемость мембраны клеток и/или эффлюксный насос.

Предельные значения МИК

Клинические предельные значения для тестирования МИК, установленные Европейским комитетом по тестированию антимикробной чувствительности (EUCAST), представлены в таблице ниже:

Клинические предельные значения МИК, установленные EUCAST для меропенема (2013-02-11, версия 3.1)

Микроорганизм	Чувствительный (S), (мг/л)	Резистентный (R), (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	см. примечание 6	см. примечание 6
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹	≤ 2	> 2
стрептококки группы <i>Viridans</i> ²	≤ 2	> 2
<i>Enterococcus</i>	см. примечание 7	см. примечание 7
<i>Staphylococcus</i>	см. примечание 3	см. примечание 3
<i>Haemophilus influenzae</i> ^{1, 2} , <i>Moraxella catarrhalis</i> ²	≤ 2	> 2
<i>Neisseria meningitidis</i> ^{2, 4}	$\leq 0,25$	$> 0,25$
грамположительные анаэробы кроме <i>Clostridium difficile</i>	≤ 2	> 8
грамотрицательные анаэробы	≤ 2	> 8
<i>Listeria monocytogenes</i>	$\leq 0,25$	$> 0,25$
Пограничные значения, не связанные с видами микроорганизмов ⁵	≤ 2	> 8

1 – Пограничные значения МИК меропенема для *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae* при менингите составляют 0,25 мг/л

(чувствительные) и 0,25 мг/л (резистентные).

- 2 – Изоляты со значениями 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 референтную лабораторию, а штамм считается резистентным до получения подтвержденного клинического эффекта относительно него.
- 3 – Чувствительность стафилококков к меропенему прогнозируется исходя из данных чувствительности к цефокситину.
- 4 – Пограничные значения МИК меропенема для *Neisseria meningitidis* относятся только к менингиту.
- 5 – Пограничные значения, не связанные с видами микроорганизмов, были определены исходя из данных о взаимосвязи фармакокинетики и фармакодинамики, и не зависят от распределения МИК отдельных видов. Они предназначены для использования в отношении организмов, для которых не установлены значения МИК. Эти значения были рассчитаны для следующих доз: пограничные значения EUCAST применимы для доз не ниже чем 1000 мг меропенема 3 раза в день внутривенно в течение 30 мин; для тяжелых инфекций и установления пограничного значения I/R за основу была взята доза 2 г 3 раза в день.
- 6 – Чувствительность стрептококков групп А, В, С и G к бета-лактамам прогнозируется исходя из данных чувствительности к пенициллину.
- 7 – Проведение анализа по определению чувствительности не рекомендуется, поскольку данный вид не является оптимальной мишенью для меропенема. Изоляты могут быть отнесены к резистентным без проведения анализа.

Распространенность приобретенной резистентности отдельных видов может изменяться географически и с течением времени, поэтому желательно опираться на местную информацию о резистентности микроорганизмов, особенно при лечении тяжелых инфекций. В случае необходимости, когда распространенность резистентности микроорганизмов является такой, что польза от применения лекарственного средства, по крайней мере, по отношению к некоторым видам инфекций вызывает сомнения, следует обратиться за консультацией к эксперту.

Эффективность препарата в отношении патогенов, перечисленных ниже, подтверждена опытом клинического применения и руководствами по антибактериальной терапии.

Обычно чувствительные виды

Грамположительные аэробы:

*Enterococcus faecalis*¹

Staphylococcus aureus (метициллин-чувствительный)²

стафилококки (метициллин-чувствительные), в т.ч. *Staphylococcus epidermidis*

Streptococcus agalactiae (группа В)

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
Peptostreptococcus (в т.ч. *P. micros*, *P. anaerobius*, *P. magnus*).

Грамотрицательные анаэробы:

Bacteroides caccae
группа *Bacteroides fragilis*
Prevotella bivia
Prevotella disiens.

Виды, для которых возможно развитие приобретенной резистентности

Грамположительные аэробы:

Enterococcus faecium^{1,3}

Грамотрицательные аэробы:

Acinetobacter
Burkholderia cepacia
Pseudomonas aeruginosa.

Микроорганизмы, обладающие естественной устойчивостью

Грамотрицательные аэробы:

Stenotrophomonas maltophilia
Legionella.

Прочие микроорганизмы:

Chlamydophila pneumoniae
Chlamydophila psittaci
Coxiella burnetii
Mycoplasma pneumoniae.

- 1 – Виды, для которых выявлена естественная промежуточная чувствительность.
- 2 – Все метициллин-резистентные стафилококки устойчивые к меропенему.
- 3 – Показатель резистентности $\geq 50\%$ в одной или нескольких странах ЕС.

Сап и мелиоидоз: применение меропенема у человека основано на данных чувствительности *B.mallei* и *B.pseudomallei in vitro* и на ограниченных данных, полученных при применении у человека. Рекомендуются обратиться к национальным или международным документам по терапии сапа и мелиоидоза.

5.2 Фармакокинетические свойства

У здоровых людей период полувыведения меропенема из плазмы крови составляет в среднем около 1 ч, средний объем распределения равен 0,25 л/кг (11–27 л), среднее значение клиренса составляет 287 мл/мин при дозе 250 мг и снижается до 205 мл/мин при дозе 2 г. При внутривенном введении дозы 500, 1000 и 2000 мг в течение 30 мин C_{max} составляет приблизительно 23, 49 и 115 мкг/мл, что соответствует AUC 39,3, 62,3 и 153 мг·ч/мл. При внутривенном болюсном введении в течение 5 минут значения C_{max} составляют 52 мкг/мл при дозе 500 мг и 112 мкг/мл при дозе 1000 мг. При многократном введении препарата с интервалом 8 ч людям с нормальной функцией почек накопления меропенема не происходит.

В исследовании 12 пациентам вводили 1000 мг меропенема каждые 8 часов для лечения интраабдоминальной инфекции после хирургического вмешательства, при этом значения C_{max} и периода полувыведения были сопоставимы с таковыми у здоровых лиц, но был отмечен больший объем распределения – 27 л.

Распределение

Связывание с белками плазмы составляет примерно 2% и не зависит от концентрации. После быстрого введения (5 минут или менее) фармакокинетическая кривая является двухфазной, однако это менее заметно при введении препарата в течение 30 минут. Меропенем хорошо проникает во многие ткани и жидкости организма, в т.ч. в легкие, бронхиальный секрет, желчь, спинномозговую жидкость, женские половые органы, кожу, фасции, мышцы и перитонеальный экссудат.

Метаболизм

Меропенем метаболизируется путем гидролиза бета-лактамного кольца с образованием микробиологически неактивного метаболита. *In vitro* меропенем менее подвержен гидролизу дегидропептидазой-I человека по сравнению с имипенемом, поэтому применение ингибитора дегидропептидазы-I не требуется.

Выведение

Меропенем выводится из организма в неизменном виде почками; около 70% (50-75%) дозы выводится в неизменном виде в течение 12 ч. Еще 28%

выводится в виде микробиологически неактивного метаболита. Выведение с фекалиями составляет около 2% дозы. Измерение почечного клиренса и эффект пробенецида показывают, что меропенем выводится как путем фильтрации, так и канальцевой секреции.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

Нарушение функции почек приводит к увеличению AUC и периода полувыведения меропенема. По сравнению со здоровыми людьми (CrCL >80 мл/мин), AUC увеличивается в 2,4 раза у пациентов с умеренными нарушениями (CrCL 33-74 мл/мин), в 5 раз – с серьезными нарушениями (CrCL 4-23 мл/мин) и в 10 раз у пациентов, находящихся на гемодиализе (CrCL <2 мл/мин). Коррекция дозы рекомендуется для пациентов с умеренной и тяжелой степенью почечной недостаточности (см. раздел 4.2).

Меропенем выводится при гемодиализе, при этом во время гемодиализа клиренс меропенема примерно в 4 раза превышает таковой у пациентов с анурией.

Пациенты с нарушением функции печени

Исследования фармакокинетики у пациентов с алкогольным циррозом печени показали, что заболевания печени не оказывают влияния на фармакокинетику меропенема при многократном введении.

Взрослые пациенты

32 фармакокинетических исследования, проведенных у взрослых пациентов, не показали существенных различий фармакокинетики по сравнению со здоровыми людьми с эквивалентной функцией почек. Популяционная модель, разработанная на основе данных 79 пациентов с интраабдоминальной инфекцией или пневмонией, показала зависимость центрального объема от массы, а клиренса – от клиренса креатинина и возраста.

Дети

У младенцев и детей с инфекционными заболеваниями при введении меропенема в дозах 10, 20 и 40 мг/кг значения C_{max} были приблизительно равны таковым у взрослых при дозах 500, 1000 и 2000 мг, соответственно. Фармакокинетика различных доз препарата была сходной, а период полувыведения был сопоставим с таковым у взрослых во всех группах детей, кроме детей младше 6 месяцев ($t_{1/2} = 1,6$ ч). Средние значения клиренса меропенема составили 5,8 мл/мин/кг (для детей 6-12 лет), 6,2 мл/мин/кг (2-5 лет), 5,3 мл/мин/кг (6-23 мес.) и 4,3 мл/мин/кг (2-5 мес.). Примерно 60% дозы выводится с мочой в течение 12 ч в виде меропенема, 12% – в виде метаболита. Концентрация меропенема в спинномозговой жидкости у детей с менингитом составляет примерно 20% от плазменной концентрации, однако существует значительная межиндивидуальная вариабельность.

У новорожденных, которым требовалось лечение антибиотиками, было отмечено увеличение клиренса по мере увеличения хронологического или гестационного возраста. Средний период полувыведения был равен 2,9 ч. Симуляция по методу Монте-Карло, основанная на популяционной

фармакокинетической модели, показала, что при введении меропенема в дозе 20 мг/кг каждые 8 ч его концентрация в плазме крови превышала МИК для *P. aeruginosa* в течение 60% времени у 95% недоношенных и 91% доношенных новорожденных.

Пациенты пожилого возраста

Фармакокинетические исследования здоровых пожилых лиц (65-80 лет) показали снижение плазменного клиренса меропенема, которое коррелировало с возрастным снижением клиренса креатинина, а также менее выраженное снижение внепочечного клиренса. Пациентам пожилого возраста коррекция дозы не требуется, за исключением пациентов с умеренным или тяжелым нарушением функции почек (см. раздел 4.2).

5.3. Доклинические данные по безопасности

Доклинические данные не выявили особой опасности для человека на основе традиционных исследований фармакологии безопасности, токсичности многократных доз, генотоксичности, канцерогенного потенциала, токсичности для репродуктивной функции и развития.

Исследования на животных показывают, что меропенем безопасен для почек. При гистологическом исследовании у мышей и собак повреждение почечных канальцев было выявлено только после однократного введения дозы 2000 мг/кг и более, у обезьян – после введения дозы 500 мг/кг в течение 7 дней.

Меропенем обычно не оказывает неблагоприятного воздействия на центральную нервную систему. В исследованиях острой токсичности, проведенных на грызунах, воздействие на нервную систему наблюдалось при дозах выше 1000 мг/кг.

При внутривенном введении LD₅₀ меропенема для грызунов превышает 2000 мг/кг.

При введении препарата в течение 6 месяцев наблюдались только незначительные изменения, включая снижение показателей красной крови у собак.

Стандартные тесты не выявили мутагенного потенциала меропенема. При введении препарата крысам в дозах до 750 мг/кг и обезьянам в дозах до 360 мг/кг проявлений репродуктивной токсичности и тератогенного действия не наблюдалось.

Повышенной чувствительности ювенильных животных по сравнению со взрослыми особями не было отмечено. Переносимость препарата при внутривенном введении была хорошей.

Профили токсичности меропенема и его единственного метаболита были сопоставимы.

6. Фармацевтические свойства:

6.1. Вспомогательные вещества

Не применимо.

6.2. Несовместимость

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

6.3. Срок годности

2 года.

Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Срок годности и условия хранения восстановленных растворов препарата приведены в разделе 6.6.

6.4. Условия хранения

В защищенном от света месте при температуре не выше 25°C.

Хранить в недоступном и невидимом для детей месте.

Хранить в оригинальной упаковке.

Не замораживать восстановленный раствор.

6.5. Параметры упаковки

По 500 мг активного вещества во флаконы стеклянные вместимостью 10 мл, укупоренные пробками резиновыми. По 1000 мг активного вещества во флаконы стеклянные вместимостью 20 мл или 100 мл, укупоренные пробками резиновыми.

Флаконы обкатаны колпачками алюминиевыми, или комбинированными, или алюмопластиковыми, или алюминиевыми с пластиковой накладкой, или комбинированными из алюминия и пластмассы.

На флакон наклеена этикетка самоклеящаяся.

Флакон с листком-вкладышем помещен в пачку из картона.

Упаковка для стационаров: 40 флаконов дозировкой 500 мг или 1000 мг или 12 флаконов дозировкой 1000 мг с одним листком-вкладышем помещены в групповые коробки.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним

Раствор для инфузий

Для приготовления раствора для инфузий препарат необходимо развести 0,9% раствором натрия хлорида либо 5% раствором глюкозы до концентрации

1-20 мг/мл. Полученный раствор представляет собой прозрачную жидкость от бесцветного до светло-желтого или светло зелено-желтого цвета.

Раствор для инъекций

Для приготовления раствора для болюсных инъекций препарат необходимо развести водой для инъекций до концентрации 50 мг/мл. Полученный раствор представляет собой прозрачную жидкость от бесцветного до светло-желтого или светло зелено-желтого цвета.

Перед применением раствор необходимо встряхнуть.

Раствор для инфузий следует использовать незамедлительно.

С микробиологической точки зрения, если вскрытие упаковки, восстановление и разведение не произведено в асептических условиях, раствор препарата следует использовать незамедлительно. Если приготовленный раствор препарата не использован незамедлительно, то срок и условия его хранения являются ответственностью пользователя.

Не замораживать готовые растворы!

Каждый флакон предназначен для однократного применения.

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

6.7 Условия отпуска

По рецепту.

7. Производитель (название, адрес, страна)

РУП «Белмедпрепараты», Республика Беларусь

Адрес производственной площадки

231286, Республика Беларусь, Гродненская область,

г. Лида, ул. Качана, 19/8 (цех №18)

Юридический адрес и адрес для принятия претензий:

РУП «Белмедпрепараты»,

Республика Беларусь, 220007, г. Минск,

ул. Фабрициуса, 30, т./ф.: (+375 17) 220 37 16,

e-mail: medic@belmedpreparaty.com

8. Владелец торговой лицензии (название, адрес, страна)

РУП «Белмедпрепараты», Республика Беларусь, 220007, г. Минск, ул.

Фабрициуса, 30.

9. Дата последнего пересмотра документации