

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

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

Один флакон содержит *действующее вещество* – меропенем (в виде меропенема тригидрата) – 500 мг.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: один флакон содержит около 2 ммоль натрия (45 мг натрия).

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

Один флакон содержит *действующее вещество* – меропенем (в виде меропенема тригидрата) – 1000 мг.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: один флакон содержит около 4 ммоль натрия (90 мг натрия).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Порошок для приготовления раствора для внутривенного введения.

Порошок от белого до желтоватого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Меропенем показан для лечения следующих инфекционных заболеваний у взрослых и детей в возрасте 3 месяца и старше (см. разделы 4.4 и 5.1):

- тяжелая пневмония, в том числе госпитальная пневмония и пневмония, ассоциированная с искусственной вентиляцией легких;
- бронхолегочные 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 пациентов с нейтропенией и лихорадкой, при подозрении на наличие бактериальной инфекции.

Меропенем может применяться для лечения бактериемии при ее связи с любой из вышеперечисленных инфекций или при подозрении на наличие связи с ними.

Следует принимать во внимание официальные рекомендации по надлежащему применению антибактериальных препаратов.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Общие рекомендации по режиму дозирования препарата приведены в таблицах ниже.

Дозу и продолжительность лечения 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 3 раза в день, для детей – до 40 мг/кг 3 раза в день.

Взрослые и подростки

Показание	Доза для введения каждые 8 часов
Тяжелая пневмония, в том числе госпитальная пневмония и пневмония, ассоциированная с искусственной вентиляцией легких	500 мг или 1 г
Бронхолегочные 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

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

Для взрослых и подростков с клиренсом креатинина 50 мл/мин и менее дозу препарата следует уменьшить в соответствии с приведенными ниже рекомендациями. Имеются ограниченные данные, свидетельствующие в пользу применения указанных рекомендаций для дозы 2 г.

Клиренс креатинина (мл/мин)	Доза (доза составляет 500 мг, 1 или 2 г, см. таблицу выше)	Частота введения
26-50	1 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 после процедуры гемодиализа.

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

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с нарушением функции печени коррекция дозы не требуется (см. раздел 4.4).

Пациенты пожилого возраста

Пациентам пожилого возраста с нормальной функцией почек или клиренсом креатинина более 50 мл/мин коррекция дозы не требуется.

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 оптимальной является доза 20 мг/кг каждые 8 часов (см. раздел 5.2).

Дети в возрасте 3 месяца – 11 лет с массой тела до 50 кг

Рекомендуемый режим дозирования описан в таблице ниже:

Показание	Доза для введения каждые 8 часов
Тяжелая пневмония, в том числе госпитальная пневмония и пневмония, ассоциированная с искусственной вентиляцией легких	10-20 мг/кг
Бронхолегочные 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.

Способ применения

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

Взрослые

Допускается внутривенное болюсное введение меропенема в дозе до 1 г в течение 5 минут. Имеются ограниченные данные по безопасности введения у взрослых дозы 2 г в виде внутривенной болюсной инъекции.

Дети

Меропенем в дозе до 20 мг/кг может быть введен внутривенно болюсно в течение 5 минут. Имеются ограниченные данные по безопасности введения у детей дозы 40 мг/кг в виде внутривенной болюсной инъекции.

Инструкции по приготовлению лекарственного препарата перед введением см. в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

- гиперчувствительность к меропенему или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- гиперчувствительность к другим препаратам группы карбапенемов;
- тяжелые реакции гиперчувствительности (например, анафилактическая реакция, тяжелая кожная реакция) на другие бета-лактамы антибактериальные препараты (например, пенициллины или цефалоспорины).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

При назначении меропенема следует определить целесообразность использования карбапенемов, принимая во внимание такие факторы, как тяжесть инфекции, наличие резистентности к другим подходящим антибактериальным препаратам и риск селекции бактерий, резистентных к карбапенемам.

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

Распространенность резистентности *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter spp.* к карбапенемам может различаться в зависимости от региона и с течением времени. При назначении препарата рекомендуется учитывать местную распространенность резистентности этих микроорганизмов к карбапенемам.

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).

Пациенты, у которых наблюдались реакции гиперчувствительности к карбапенемам, пенициллинам или другим бета-лактамов антибиотикам в анамнезе, также могут иметь гиперчувствительность к меропенему. Перед началом терапии меропенемом следует тщательно изучить анамнез пациента на предмет наличия реакций гиперчувствительности к бета-лактамов антибиотикам.

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

Сообщалось о случаях развития тяжелых кожных нежелательных реакций, таких как синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром), мультиформная эритема и острый генерализованный экзантематозный пустулез у пациентов, получавших меропенем (см. раздел 4.8). При появлении признаков и симптомов, указывающих на эти реакции, введение меропенема следует немедленно прекратить и рассмотреть альтернативное лечение.

При применении других бета-лактамов антибиотиков сообщалось о реакциях гиперчувствительности, которые прогрессировали до синдрома Коуниса (острый аллергический коронарный спазм, который может привести к инфаркту миокарда (см. раздел 4.8)).

Антибиотик-ассоциированный колит

При применении практически всех антибактериальных препаратов, в том числе меропенема, были зарегистрированы случаи развития антибиотик-ассоциированного колита и псевдомембранозного колита, тяжесть которого может варьировать от легкой до угрожающей жизни. Поэтому важно учитывать возможность развития этого заболевания у пациентов при возникновении диареи во время или после применения меропенема (см. раздел 4.8.). В этом случае следует рассмотреть вопрос о прекращении терапии меропенемом и назначении специфического лечения против *Clostridium difficile*. Применение препаратов, тормозящих перистальтику кишечника, в таких случаях противопоказано.

Судороги

Нечасто сообщалось о случаях развития судорог во время лечения карбапенемами, включая меропенем (см. раздел 4.8.).

Лекарственное поражение печени (ЛПП)

Во время терапии меропенемом следует тщательно контролировать функцию печени в связи с риском ЛПП (см. раздел 4.8.). При возникновении тяжелого ЛПП прекращение лечения

следует считать клинически обоснованным. Терапию меропенемом следует возобновлять только в том случае, если он признан необходимым для лечения.

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 могут быть положительными прямая и непрямая проба Кумбса.

Одновременное применение с вальпроевой кислотой / натрия вальпроатом / вальпромидом

Одновременное применение меропенема и препаратов вальпроевой кислоты не рекомендуется (см. раздел 4.5).

Вспомогательные вещества

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

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

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

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

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

Пробенецид конкурирует с меропенемом за активную канальцевую секрецию, таким образом, ингибирует почечную экскрецию меропенема, что приводит к увеличению периода полувыведения и повышению концентрации меропенема в плазме. При одновременном назначении меропенема и пробенецида 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.

Препараты вальпроевой кислоты

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 одновременное применение меропенема с вальпроевой кислотой, натрия вальпроатом, вальпромидом (см. раздел 4.4).

Пероральные антикоагулянты

Одновременное применение антибиотиков с варфарином может усилить его антикоагулянтное действие. Было получено много сообщений о случаях усиления антикоагулянтного эффекта пероральных антикоагулянтов при одновременном применении антибактериальных препаратов и непрямых антикоагулянтов (включая варфарин). Риск усиления антикоагулянтного эффекта может зависеть от характера инфекции, возраста и общего состояния пациента, поэтому трудно определить влияние антибактериального

препарата на увеличение международного нормализованного отношения (МНО).
 При одновременном применении антибактериального препарата и непрямого антикоагулянта рекомендуется частый мониторинг показателя МНО во время лечения и некоторое время после его прекращения.

Дети

Исследования взаимодействия проводились только у взрослых.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Данные о применении меропенема у женщин во время беременности отсутствуют или ограничены.

Исследования на животных не выявили прямого или косвенного неблагоприятного воздействия в отношении репродуктивной токсичности (см. раздел 5.3).

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

Кормление грудью

Сообщалось, что небольшое количество меропенема выделяется с грудным молоком. Меропенем не следует применять в период грудного вскармливания, за исключением случаев, когда потенциальная польза для матери превышает возможный риск для ребенка.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с 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 возникавшими 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%).

В таблице ниже представлены нежелательные реакции по системно-органным классам, в соответствии с частотой встречаемости: 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). В каждой частотной группе нежелательные реакции представлены в порядке убывания серьезности.

Системно-органный класс	Нежелательные реакции	Частота
Инфекции и инвазии	Оральный и вагинальный кандидоз	нечасто
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Тромбоцитоз	часто
	Агранулоцитоз, гемолитическая анемия, тромбоцитопения, нейтропения, лейкопения, эозинофилия	нечасто

Нарушения со стороны иммунной системы	Анафилаксия (см. разделы 4.3 и 4.4), ангионевротический отек	нечасто
Нарушения метаболизма и питания	Гипокалиемиа	нечасто
Психические нарушения	Делирий	редко
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль	часто
	Парестезия	нечасто
	Судороги (см. раздел 4.4)	редко
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Диарея, боль в животе, рвота, тошнота	часто
	Антибиотик-ассоциированный колит (см. раздел 4.4)	нечасто
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Повышение активности трансаминаз, повышение активности щелочной фосфатазы, повышение активности лактатдегидрогеназы	часто
	Гипербилирубинемия, лекарственное поражение печени (ЛПП включает гепатит и печеночную недостаточность)	нечасто
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Сыпь, зуд	часто
	Токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, мультиформная эритема (см. раздел 4.4), крапивница	нечасто
	Лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром), острый генерализованный экзантематозный пустулез (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

Описание отдельных нежелательных реакций

Синдром Коуниса

Острый коронарный синдром, связанный с аллергической реакцией (синдром Коуниса), был зарегистрирован при применении других бета-лактамов антибиотиков (см. раздел 4.4).

Дети

Меропенем показан для лечения детей старше 3 месяцев. Согласно имеющимся ограниченным данным, свидетельства о повышении риска каких-либо нежелательных реакций у детей отсутствуют. Все полученные сообщения о нежелательных реакциях соответствовали таковым среди взрослых.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

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

Республика Беларусь

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Адрес: 220037, г. Минск, пер. Товарищеский, 2а

Телефон: +375 (17) 242-00-29

Факс: +375 (17) 242-00-29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Сайт: <https://www.rceth.by>

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

Республика Казахстан

РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства Здравоохранения Республики Казахстан

Адрес: 010000, г. Астана, район Байконыр, ул. А. Иманова, д.13

Телефон: +7 (7172) 235-135

Электронная почта: pdlc@dari.kz

Республика Армения

«Центр экспертизы лекарств и медицинских технологий» ГНКО

Адрес: Ереван 0051, пр. Комитаса 49/5

Телефон: +374 (10) 20-05-05; +374 (96) 22-05-05

Электронная почта: vigilance@pharm.am

Кыргызская Республика

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий Министерства здравоохранения Кыргызской Республики

Адрес: 720044, г. Бишкек, ул. 3-я линия, 25

Телефон: 0800-800-26-26

Электронная почта: dlomt@pharm.kg

4.9. Передозировка

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, нежелательные реакции, возникающие при передозировке, соответствуют профилю нежелательных реакций, описанному в разделе 4.8, и обычно являются легкими и исчезают после отмены препарата или снижения дозы. При необходимости проводится симптоматическая терапия.

У пациентов с нормальной функцией почек препарат быстро выводится почками.

Меропенем и его метаболит эффективно удаляются с помощью гемодиализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Антибактериальные препараты системного действия. Другие бета-лактамы антибактериальные препараты. Карбапенемы.

Код АТХ: J01DH02.

Механизм действия

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

Фармакокинетическая-фармакодинамическая зависимость

Как и в случае других бета-лактамов антибактериальных препаратов, эффективность меропенема более всего коррелирует с временем, в течение которого концентрация препарата превышает МИК ($T > \text{МИК}$). В доклинических исследованиях меропенем проявлял активность, когда концентрации в плазме превышали МИК микроорганизмов в течение примерно 40% времени между введениями препарата. Это значение не было подтверждено в клинических исследованиях.

Механизмы резистентности

Бактериальная резистентность к меропенему может быть вызвана: (1) снижением проницаемости внешней мембраны грамотрицательных бактерий (в связи со снижением продукции поринов), (2) снижением сродства с целевыми ПСБ, (3) увеличением экспрессии компонентов эффлюксного насоса и (4) продукцией бета-лактамаз, которые могут гидролизовать карбапенемы.

Зарегистрированы случаи инфекционных заболеваний, вызванных устойчивыми к карбапенемам бактериями.

Между меропенемом и препаратами классов хинолонов, аминогликозидов, макролидов и тетрациклинов перекрестная резистентность отсутствует. Тем не менее, бактерии могут проявлять устойчивость более чем к одному классу антибактериальных препаратов, если механизм устойчивости включает снижение проницаемости мембран клеток и/или эффлюксный насос.

Пограничные значения

Критерии интерпретации МИК (минимальной ингибирующей концентрации) для тестирования чувствительности для меропенема, установленные Европейским комитетом по тестированию чувствительности к антимикробным препаратам (EUCAST).

Клинические пограничные значения МИК, установленные EUCAST для меропенема (версия 15 от 01.01.2025):

Микроорганизм	Чувствительный (S), (мг/л)	Резистентный (R), (мг/л)
Энтеробактерии (кроме менингита) ¹	≤2	>8
Энтеробактерии (менингит) ¹	≤2	>2
Виды <i>Pseudomonas</i> (кроме менингита), <i>P. aeruginosa</i>	≤2	>8
Виды <i>Pseudomonas</i> (кроме менингита), кроме <i>P. aeruginosa</i>	≤2	>8
Виды <i>Pseudomonas</i> (менингит), <i>P. aeruginosa</i>	≤2	>2
Виды <i>Acinetobacter</i> (кроме менингита)	≤2	>8
Виды <i>Acinetobacter</i> (менингит)	≤2	>2
<i>Streptococcus</i> групп А, В, С, G	примечание 2	примечание 2
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (кроме менингита) ^{3, 4}	≤2	>2
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (менингит) ^{3, 4}	≤0,25	>0,25
Стрептококки группы <i>Viridans</i>	≤2	>2
Виды <i>Staphylococcus</i>	примечание 5	примечание 5
<i>Haemophilus influenzae</i> (кроме менингита) ³	≤2	>2
<i>Haemophilus influenzae</i> (менингит) ³	≤0,25	>0,25
<i>Moraxella catarrhalis</i> ⁶	≤2	>2
<i>Neisseria meningitidis</i> ^{6, 7} (все показания)	≤0,25	>0,25
<i>Clostridium perfringens</i> ⁸	≤0,125	>0,125
<i>Cutibacterium acnes</i> ⁸	≤0,125	>0,125
Виды <i>Bacillus</i> (кроме <i>B. anthracis</i>)	≤0,25	>0,25

1. Некоторые изоляты, продуцирующие карбапенемазу, классифицируются как чувствительные в соответствии с текущими контрольными точками и должны регистрироваться как протестированные, т.е. наличие или отсутствие карбапенемазы само по себе не влияет на классификацию чувствительности. Определение и характеристика карбапенемазы рекомендуются в целях общественного здравоохранения и инфекционного контроля. Для скрининга на карбапенемазу рекомендован порог скрининга на меропенем >0,125 мг/л (диаметр зоны <28 мм).

2. Чувствительность стрептококков групп А, В, С и G к карбапенемам оценивается на основании результатов определения чувствительности к бензилпенициллину.

3. Для исключения механизмов резистентности к бета-лактамам следует использовать диско-диффузионный тест с оксациллином 1 мкг или тест МИК бензилпенициллина. Если скрининг отрицательный (диаметр зоны оксациллина ≥20 мм или МИК бензилпенициллина ≤0,06 мг/л), все бета-лактамы лекарственные средства, для которых имеются клинические контрольные точки могут быть объявлены восприимчивыми без дальнейшего тестирования, за исключением цефаклора, который, если сообщается, должен быть сообщен как «восприимчивый, повышенное воздействие» (I) Если скрининг положительный (диаметр зоны <20 мм или МИК бензилпенициллина >0,06 мг/л), см. схему ниже в таблице на веб сайте EUCAST.

4. Меропенем – единственный карбапенем, применяемый при менингите.

5. Чувствительность стафилококков к карбапенемам оценивается на основании результатов определения чувствительности к цефокситину.

6. Нечувствительные изоляты встречаются редко или еще не обнаружены. Во всех случаях выявления таких изолятов следует повторить идентификацию и определение чувствительности и отправить изолят в референтную лабораторию.

7. Пограничные значения для серьезных системных инфекций, вызванных *N. meningitidis* (менингит с септициемией или без нее), были определены только для меропенема.

8. Изоляты, чувствительные к бензилпенициллину, могут считаться восприимчивыми ко всем бета-лактамам лекарственным средствам с контрольными точками без дальнейшего тестирования. Изоляты, устойчивые к бензилпенициллину, должны быть проверены на восприимчивость к отдельным препаратам. Для видов, не

перечисленных ниже, см. Руководство EUCAST о том, как тестировать и интерпретировать результаты при отсутствии контрольных точек.

Распространенность приобретенной устойчивости отдельных видов может изменяться в зависимости от локализации и с течением времени, поэтому желательно использовать местную информацию о резистентности, особенно при лечении тяжелых инфекций. При необходимости, если местная распространенность резистентности, по крайней мере некоторых видов, не ясна, следует обратиться за консультацией к специалисту.

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*, а также на ограниченных данных, полученных при применении у человека. Рекомендуются обращаться к национальным и/или международным документам по лечению сапа и мелиоидоза.

5.2. Фармакокинетические свойства

У здоровых людей период полувыведения меропенема из плазмы составляет в среднем 1 ч; средний объем распределения равен 0,25 л/кг (11-27 л), а среднее значение клиренса – 287 мл/мин при дозе 250 мг, снижаясь до 205 мл/мин при дозе 2 г. При внутривенном введении в течение 30 минут дозы 500, 1000 и 2000 мг значения C_{max} составляют примерно 23, 49 и 115 мкг/мл, что соответствует значениям AUC 39,3, 62,3 и 153 мкг·ч/мл. При внутривенном болюсном введении в течение 5 минут значения C_{max} составляют 52 и 112 мкг/мл после введения 500 и 1000 мг соответственно. При многократном введении препарата с интервалом 8 ч пациентам 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, значения C_{max} и периода полувыведения были сопоставимы с таковыми у здоровых лиц, но был отмечен больший объем распределения, который составил 27 л.

Распределение

Связывание меропенема с белками плазмы крови составляет примерно 27% и не зависит от концентрации. После быстрого (5 минут или менее) введения фармакокинетическая кривая становится двухфазной, однако это менее заметно после 30-минутной инфузии. Было показано, что меропенем хорошо проникает во многие жидкости и ткани организма, включая легкие, бронхиальный секрет, желчь, спинномозговую жидкость, женские половые органы, кожу, фасции, мышцы и перитонеальный экссудат.

Биотрансформация

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 нет необходимости в одновременном применении ингибитора дегидропептидазы-I.

Элиминация

Меропенем в основном выводится почками в неизменном виде; 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 всего около 2% от 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 удлинению периода полувыведения меропенема. По сравнению со здоровыми людьми (клиренс креатинина (КК) >80 мл/мин), у пациентов с умеренными нарушениями функции почек (КК 33-74 мл/мин) AUC увеличивается в 2,4 раза, с тяжелыми нарушениями (КК 4-23 мл/мин) – в 5 раз, у пациентов, находящихся на гемодиализе (КК <2 мл/мин) – в 10 раз.

У пациентов с нарушением функции почек также был значительно увеличен показатель AUC микробиологически неактивного метаболита. Пациентам с умеренным и тяжелым нарушением функции почек рекомендуется коррекция дозы (см. раздел 4.2).

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

Пациенты с нарушением функции печени

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

Взрослые

Фармакокинетические исследования, проведенные с участием взрослых пациентов, не выявили существенных фармакокинетических различий по сравнению со здоровыми субъектами с эквивалентной функцией почек. Популяционная модель, разработанная на основе данных 79 пациентов с внутрибрюшной инфекцией или пневмонией, показала зависимость центрального объема от массы тела, а клиренса – от клиренса креатинина и возраста.

Дети

У грудных детей 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 (для детей 2-5 лет), 5,3 мл/мин/кг (для детей 6-23 мес.) и 4,3 мл/мин/кг (для детей 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 составляла 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. Моделирование по методу Монте-Карло, основанное на популяционной фармакокинетической модели, показало, 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 у здоровых людей пожилого возраста (65-80 лет) показали снижение плазменного клиренса меропенема, которое коррелировало с возрастным снижением клиренса креатинина, а также менее выраженное снижение внепочечного клиренса. Коррекция дозы у пациентов пожилого возраста не требуется, за исключением случаев пациентов с умеренным или тяжелым нарушением функции почек (см. раздел 4.2).

5.3. Данные доклинической безопасности

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 значение LD_{50} меропенема у грызунов превышало 2000 мг/кг.

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

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 молодых особей по сравнению со взрослыми животными отмечено не было. Переносимость препарата при внутривенном введении была хорошей.

Профили токсичности меропенема и его единственного метаболита были сопоставимы.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Натрия карбонат.

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)

2 года.

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

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить флакон во внешней упаковке для защиты от света при температуре не выше 25 °С.

Не замораживать восстановленный раствор.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

Меропенем, 500 мг

По 500 мг действующего вещества во флаконы стеклянные, укупоренные пробками резиновыми и обкатанные колпачками. Флакон вместе с листком-вкладышем помещают в пачку картонную.

Упаковка для стационаров: 40 флаконов с одним листком-вкладышем помещают в групповые коробки.

Меропенем, 1000 мг

По 1000 мг действующего вещества во флаконы стеклянные, укупоренные пробками резиновыми и обкатанные колпачками. Флакон вместе с листком-вкладышем помещают в пачку картонную.

Упаковка для стационаров: 12 или 40 флаконов с одним листком-вкладышем помещают в групповые коробки.

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

Приготовление раствора 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.

Приготовление раствора 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 было проведено 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.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Республика Беларусь

РУП «Белмедпрепараты»

220007, г. Минск, ул. Фабрициуса, 30

тел./факс: (+375 17) 220 37 16

e-mail: medic@belmedpreparaty.com

Претензии потребителей направлять по адресу держателя регистрационного удостоверения.

8. НОМЕР 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 экспертной организации <https://rceth.by/>.