

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного средства

| | |
|-------------------------------------|--------------------|
| СОУЩАСТАВАВАНО | |
| МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ | |
| РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ | |
| Приказ Министерства здравоохранения | |
| Республики Беларусь | |
| г. № | 574 |
| КЛС № | 4 от 20-05-2020 г. |

МЕРОПЕНЕМ-ТФ

порошок для приготовления раствора
для внутривенного введения 500 мг/5 1000 мг

Торговое название Меропенем-ТФ.

Международное непатентованное название Меропенем.

Форма выпуска Порошок для приготовления раствора для внутривенного введения 500 мг, 1000 мг.

Описание Порошок белого или белого с желтоватым оттенком цвета.

Состав на 1 флакон

Активное вещество:

Меропенем (в виде меропенема тригидрата) – 500 мг или 1000 мг.

Вспомогательное вещество: натрия карбонат.

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

Код АТХ J01DH02.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Меропенем оказывает бактерицидное действие путем ингибирования синтеза клеточной стенки грамположительных и грамотрицательных бактерий вследствие связывания с пенициллинсвязывающими белками (ПСБ).

Взаимосвязь фармакокинетических/фармакодинамических (ФК/ФД) параметров

Меропенем относится к антибактериальным средствам с время-зависимым эффектом. Эффективность меропенема определяется временем (Т), в течение которого концентрация антибактериального средства превышает минимальную ингибирующую концентрацию (МИК) для данного возбудителя (Т>МИК).

Механизм резистентности

Бактериальная резистентность к меропенему может развиваться вследствие снижения проницаемости мембраны грамотрицательных бактерий (путем снижения продукции поринов), ослабления сродства к целевым ПСБ, повышения экскреции меропенема из клетки эффлюксной помпой, продукции бета-лактамаз, гидролизующих карбапенемы.

Перекрестная резистентность между меропенемом и антибиотиками классов хинолоны, аминогликозиды, макролиды и тетрациклины отсутствует. Тем не менее, бактерии могут быть резистентны более чем к одному классу антибиотиков в случае, если их резистентность обусловлена непроницаемостью клеточной мембраны и/или наличием эффлюксной помпы.

Пограничные концентрации

Европейским комитетом по тестированию антимикробной чувствительности (EUCAST) установлены пограничные МИК меропенема для определения чувствительных и резистентных патогенов.

Пограничные значения минимальных ингибирующих концентраций (МИК)*

| Микроорганизмы | Чувствительность, мг/л | Резистентность, мг/л |
|---------------------------|------------------------|----------------------|
| <i>Enterobacteriaceae</i> | ≤ 2 | > 8 |
| <i>Pseudomonas spp.</i> | ≤ 2 | > 8 |
| <i>Acinetobacter spp.</i> | ≤ 2 | > 8 |

* EUCAST, версия 3.1 от 11.02.2013 г.

| Микроорганизмы | Чувствительность, мг/л | Резистентность, мг/л |
|---|------------------------|----------------------|
| <i>Streptococcus</i> групп А, В, С, G | Примечание 6 | Примечание 6 |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹ | ≤ 2 | > 2 |
| <i>Streptococci</i> группы <i>Viridans</i> ² | ≤ 2 | > 2 |
| <i>Enterococcus</i> spp. | – | – |
| <i>Staphylococcus</i> spp. | Примечание 3 | Примечание 3 |
| <i>Haemophilus influenzae</i> ^{1,2} и <i>Moraxella catarrhalis</i> ² | ≤ 2 | > 2 |
| <i>Neisseria meningitidis</i> ^{2,4} | ≤ 0,25 | > 0,25 |
| Грамположительные анаэробы, кроме <i>Clostridium difficile</i> | ≤ 2 | > 8 |
| Грамотрицательные анаэробы | ≤ 2 | > 8 |
| <i>Listeria monocytogenes</i> | ≤ 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 (чувствительность) и 1 мг/л (резистентность).

² Штаммы со значениями МИК выше пограничных концентраций чувствительности встречаются очень редко, или до настоящего времени о них не сообщалось. Тесты идентификации и антимикробной чувствительности для любого такого изолята необходимо повторить и, при подтверждении результата, переслать изолят в экспертную лабораторию. До тех пор, пока не будет подтверждения относительно клинического ответа для верифицированных изолятов со значениями МИК выше текущих предельных значений резистентности, изоляты должны регистрироваться как устойчивые.

³ Чувствительность стафилококков к карбапенемам определяется по чувствительности к цефокситину.

⁴ Пограничные значения относятся только к менингиту.

⁵ Не видоспецифические пограничные значения МИК установлены преимущественно по данным взаимосвязи ФК/ФД-параметров и не зависят от значений МИК отдельных видов. Их следует использовать только для видов с неустановленными пограничными значениями МИК.

⁶ Чувствительность к бета-лактамам антибиотикам стрептококков групп А, В, С и G определяется по чувствительности к пенициллину.

"–" Тест на определение чувствительности не рекомендуется, поскольку данный вид не является оптимальной мишенью для меропенема. Изоляты могут оцениваться как резистентные без предварительного тестирования.

Приобретенная резистентность может варьироваться в зависимости от географического положения и времени относительно отдельных видов бактерий, поэтому желательно располагать локальными данными относительно резистентности, особенно при лечении тяжелых инфекций. Если эффективность лекарственного средства относительно, по крайней мере, некоторых типов инфекций сомнительна, следует обратиться за консультацией к эксперту.

Меропенем активен в отношении следующих микроорганизмов:

Грамположительные аэробы: *Enterococcus faecalis*⁷, *Staphylococcus aureus* (метициллин-чувствительный)⁸, метициллин-чувствительные виды *Staphylococcus*, включая *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus agalactiae* (группа В), группа *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* spp. (включая *P. micros*, *P. anaerobius*, *P. magnus*).

Грамотрицательные анаэробы: *Bacteroides caccae*, группа *Bacteroides fragilis*, *Prevotella bivia*, *Prevotella disiens*.

Виды с приобретенной резистентностью

Грамположительные аэробы: *Enterococcus faecium*⁷.

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

Виды с природной резистентностью

Грамотрицательные аэробы: *Stenotrophomonas maltophilia*, *Legionella* spp.

Прочие микроорганизмы: *Chlamydophila pneumoniae*, *Chlamydophila psittaci*, *Coxiella burnetii*, *Mycoplasma pneumoniae*.

⁷Виды, для которых выявлена естественная промежуточная чувствительность.

⁸Все метициллин-резистентные стафилококки устойчивы к меропенему.

Сап и мелиоидоз: использование меропенема у людей базируется на данных чувствительности к *B. mallei* и *B. pseudomallei*, полученных *in vitro*, и на ограниченных клинических данных. При терапии сапа и мелиоидоза необходимо учитывать национальные и/или международные утвержденные рекомендации относительно лечения.

Фармакокинетика

У здоровых добровольцев средний период полувыведения ($T_{1/2}$) меропенема составляет приблизительно 1 ч; средний объем распределения составляет приблизительно 0,25 л/кг (11-27 л). При увеличении дозы с 0,25 г до 2 г клиренс уменьшается с 287 мл/мин до 205 мл/мин.

Нет абсолютной пропорциональной зависимости максимальной концентрации (C_{max}) и площади под фармакокинетической кривой «концентрация-время» (AUC) от введенной дозы. При внутривенной (в/в) 30-минутной инфузии меропенема в дозах 0,5 г, 1 г и 2 г средние значения C_{max} составляли приблизительно 23, 49 и 115 мкг/мл соответственно, что соответствовало значениям AUC 39,3; 62,3 и 153 мкг×ч/мл. После 5-минутной в/в инфузии доз 0,5 г и 1 г C_{max} составляла 52 и 112 мкг/мл соответственно. При многократном применении с дозированием через 8 часов у пациентов с нормальной функцией почек меропенем не накапливается.

В исследовании 12 пациентам с интраабдоминальной инфекцией после хирургического вмешательства вводили меропенем в дозе 1000 мг каждые 8 часов. Значения C_{max} и $T_{1/2}$ были сопоставимы с таковыми у здоровых участников, но объем распределения увеличился до 27 л.

Распределение

Связывание меропенема с белками плазмы составляет около 2% и не зависит от концентрации. После быстрого введения (в течение 5 минут или менее) фармакокинетика является биэкспоненциальной, что менее выражено при 30-минутной инфузии. Меропенем хорошо проникает в большинство тканей и жидкостей организма, включая легкие, бронхиальный секрет, желчь, спинномозговую жидкость, ткани органов малого таза, кожу, фасции, мышцы и перитонеальный экссудат.

Метаболизм

Меропенем метаболизируется путем гидролиза бета-лактамного кольца с образованием микробиологически неактивного метаболита. *In vitro* меропенем показывает более низкую, чем имипенем, чувствительность к гидролизу дегидропептидазой-I (ДГП-I) человека и не требует совместного введения ингибитора ДГП-I.

Выведение

Около 70% (50-75%) введенной дозы меропенема выводится из организма с мочой в неизменном виде в течение 12 ч. Еще 28% восстанавливается в микробиологически неактивный метаболит. Выведение с фекалиями составляет около 2% дозы. Измененный почечный клиренс и эффект пробенецида показывают, что меропенем подвергается фильтрации и канальцевой секреции.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

Почечная недостаточность

У пациентов с почечной недостаточностью клиренс меропенема коррелирует с клиренсом креатинина (КК). Коррекция дозы требуется у пациентов с умеренной и тяжелой степенью почечной недостаточности. Меропенем выводится посредством гемодиализа, при этом клиренс приблизительно в 4 раза выше, чем у пациентов с анурией.

Печеночная недостаточность

Заболевания печени не оказывают влияния на фармакокинетику меропенема.

Пожилые пациенты

Фармакокинетические исследования здоровых пожилых пациентов (65-80 лет) показали снижение клиренса плазмы, что коррелировало со сниженным с возрастом КК и непочечным клиренсом. Не требуется коррекция дозы у пожилых пациентов, за исключением случаев тяжелой и умеренной степени почечной недостаточности.

Дети

Фармакокинетические параметры младенцев и детей с инфекцией при приеме доз 10, 20 и 40 мг/кг показали те же значения C_{max} , как и у взрослых при приеме доз 0,5 г, 1 г и 2 г соответственно. Сравнение показало сопоставимую взрослым фармакокинетику, за исключением детей младше 6 месяцев ($T_{1/2}$ составил 1,6 ч). Около 60% дозы выводилось с мочой в течение 12 ч в виде меропенема, 12% – в качестве метаболита. Концентрация меропенема в спинномозговой жидкости у детей с менингитом составляла приблизительно 20% от его уровня в плазме крови, однако отмечалась значительная индивидуальная изменчивость. У новорожденных, которым необходимо лечение антибиотиками, было отмечено увеличение клиренса, а $T_{1/2}$ составил 2,9 ч.

Доклинические данные по безопасности

По данным исследований на животных меропенем хорошо переносится почками. Гистологические признаки повреждения почечных канальцев наблюдались у мышей и собак только после однократного введения в дозах 2000 мг/кг и выше, и у обезьян при применении доз 500 мг/кг в течение 7 дней.

Как правило, меропенем хорошо переносится центральной нервной системой. Проявления острой токсичности у грызунов наблюдались при применении доз, превышающих 1000 мг/кг. LD_{50} меропенема у грызунов превышает 2000 мг/кг.

В исследованиях применения повторных доз продолжительностью до 6 месяцев наблюдались лишь незначительные эффекты, в том числе снижение количества эритроцитов у собак.

В стандартной серии тестов не выявлено признаков мутагенного потенциала и репродуктивной токсичности меропенема, включая тератогенный потенциал в дозах до 750 мг/кг у крыс и до 360 мг/кг у обезьян.

Признаков повышенной чувствительности к меропенему у молодых особей по сравнению с половозрелыми животными не выявлено. В исследованиях на животных при внутривенном введении меропенем переносился хорошо, а единственный метаболит меропенема имел аналогичный профиль токсичности.

Показания к применению

Меропенем-ТФ показан для лечения следующих заболеваний у взрослых и у детей старше 3 месяцев:

- пневмонии тяжелого течения, включая нозокомиальные и ассоциированные с искусственной вентиляцией легких (ИВЛ);
- бронхолегочные инфекции при муковисцидозе;
- осложненные инфекции мочевыводящих путей;
- осложненные инфекции брюшной полости;
- интранатальные и послеродовые инфекции;
- осложненные инфекции кожи и мягких тканей;
- острый бактериальный менингит;
- бактериемия, которая связана или предполагается, что связана с любой из вышеуказанных инфекций.

Меропенем-ТФ можно применять для лечения пациентов с нейтропенической лихорадкой при подозрении на бактериальную инфекцию.

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

Противопоказания

Гиперчувствительность к любому из компонентов лекарственного средства.

Гиперчувствительность к другим антибактериальным средствам группы карбапенемов. Тяжелая реакция гиперчувствительности (например, анафилактическая реакция, тяжелая кожная реакция) к любому другому типу бета-лактамовых антибактериальных средств (например, пенициллины, цефалоспорины).

Меры предосторожности

Применение в период беременности и кормления грудью

Данные по клинической безопасности применения меропенема в период беременности ограничены. Исследования на животных не выявили прямых или опосредованных проявлений репродуктивной токсичности. Меропенем-ТФ не должен применяться при беременности, за исключением случаев, когда потенциальная польза от его применения оправдывает возможный риск для плода.

При необходимости применения Меропенема-ТФ в период лактации следует рассмотреть вопрос о прекращении грудного вскармливания.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Исследования по изучению влияния на способность управлять автотранспортом и механизмами не проводились. Тем не менее, следует учитывать возможность проявления головной боли, парестезии и судорог при применении Меропенема-ТФ и их влияние на способность управлять автотранспортом и работать с механизмами.

Особые указания

При выборе Меропенема-ТФ для проведения лечения для каждого отдельного пациента следует оценить целесообразность применения антибиотика группы карбапенемов в зависимости от тяжести инфекции, распространенности резистентности к другим антибактериальным средствам и риска селекции карбапенем-резистентного возбудителя.

Рекомендуется принимать во внимание локальную распространенность устойчивости у *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* и видов *Acinetobacter* к карбапенемам.

Сообщалось о развитии серьезных, иногда летальных реакций гиперчувствительности (анафилактических реакций) у пациентов, получавших лечение бета-лактамовыми антибиотиками. Пациенты с повышенной чувствительностью к карбапенемам, пенициллинам или другим бета-лактамовым антибиотикам также могут быть гиперчувствительными к меропенему. Перед началом применения Меропенема-ТФ следует тщательно собрать анамнез пациента относительно реакций гиперчувствительности к карбапенемам, пенициллинам, цефалоспорином, другим бета-лактамовым антибиотикам и другим аллергенам.

Сообщалось о развитии тяжелых нежелательных кожных реакций, таких как синдром Стивенса-Джонсона (ССД), токсический эпидермальный некролиз (ТЭН), лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами (DRESS), мультиформная эритема и острый генерализованный экзантематозный пустулез (ОГЭП) у пациентов, получавших меропенем.

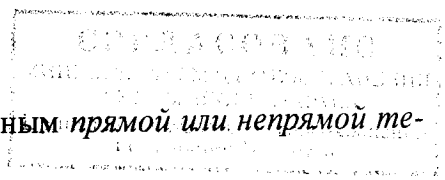
При возникновении аллергической реакции на Меропенем-ТФ, следует немедленно прекратить лечение и принять необходимые меры!

Сообщалось о развитии *антибиотик-ассоциированного колита* и *псевдомембранозного колита* (от легкой степени тяжести до угрожающей жизни) при применении практически всех антибиотиков, включая меропенем. Важно учитывать этот диагноз у пациентов с диареей, возникшей во время или после применения Меропенема-ТФ. В таких случаях следует рассмотреть вопрос об отмене Меропенема-ТФ и назначении специфического лечения диареи, ассоциированной с *Clostridium difficile*. Не следует назначать лекарственные средства, ингибирующие перистальтику кишечника.

Сообщалось о развитии *судорог* (нечасто) при применении карбапенемов, включая меропенем.

Во время применения меропенема следует тщательно контролировать функцию печени, поскольку существует риск *гепатотоксичности* (печеночная дисфункция с холестазом и цитолизом).

У пациентов с *заболеваниями печени* требуется тщательный контроль функции печени. Коррекция дозы не требуется.



Во время применения меропенема может быть положительным *прямой или непрямой тесты Кумбса*.

Не рекомендуется одновременное применение меропенема с вальпроевой кислотой или натрия вальпроатом!

Применение у детей

Меропенем применяется у детей с 3 месяцев. Нет данных о повышенном риске побочных реакций у детей на основании ограниченных доступных данных. Все полученные сообщения соответствовали явлениям, наблюдаемым у взрослых пациентов.

В состав лекарственного средства Меропенем-ТФ 500 мг входит 2,0 мЭкв натрия, Меропенем-ТФ 1000 мг – 4,0 мЭкв натрия, что следует принимать во внимание при применении у пациентов, придерживающихся диеты с контролируемым содержанием натрия.

Способ применения и дозы

Меропенем-ТФ вводится только внутривенно!

Общие рекомендации по дозировке лекарственного средства приведены в таблице 1.

Режим дозирования и продолжительность терапии устанавливаются в зависимости от типа и тяжести инфекции, и клинического ответа пациента.

Применение Меропенема-ТФ в дозе до 2 г три раза в сутки у взрослых и детей с 12 лет, и в дозе до 40 мг/кг три раза в сутки у детей до 12 лет может быть особенно целесообразным при лечении некоторых видов инфекций, вызванных менее чувствительными видами бактерий (например, *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp.), или при очень тяжелом течении инфекций.

При лечении пациентов с почечной недостаточностью необходимо соблюдать дополнительные рекомендации по дозировке.

Таблица 1. Рекомендуемые суточные дозы для взрослых и детей с 12 лет

| Инфекция | Доза для введения каждые 8 часов |
|--|----------------------------------|
| Пневмонии тяжелого течения, включая нозокомиальные и ИВЛ-ассоциированные | 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 |
| Интранатальные и послеродовые инфекции | 500 мг или 1 г |
| Осложненные инфекции кожи и мягких тканей | 500 мг или 1 г |
| Острый бактериальный менингит | 2 г |
| Лечение пациентов с фебрильной нейтропенией | 1 г |

Меропенем-ТФ следует применять в виде в/в инфузии в течение не менее 15-30 мин.

Кроме того, дозы до 1 г можно вводить в виде в/в болюсной инъекции в течение 5 мин.

Данные по безопасности болюсного введения дозы 2 г у взрослых ограничены.

У пациентов с нарушением функции почек при КК <51 мл/мин требуется коррекция дозы в соответствии с таблицей 2.

Таблица 2. Рекомендуемые дозы взрослых и детей с 12 лет с нарушением функции почек

| Клиренс креатинина (мл/мин) | Доза (на основе стандартной дозы)* | Частота введения |
|-----------------------------|------------------------------------|------------------|
| 26 - 50 | 1 стандартная доза | каждые 12 часов |
| 10 - 25 | 0,5 или 1 стандартная доза | каждые 12 часов |
| <10 | 0,5 или 1 стандартная доза | каждые 24 часов |

* Стандартная доза определяется по таблице 1. Данные, подтверждающие применение доз лекарственного средства, откорректированных на стандартную дозу 2 г, ограничены.

Меропенем-ТФ выводится при гемодиализе и гемофильтрации, поэтому необходимую дозу препарата следует вводить после завершения процедуры гемодиализа.

Рекомендаций по установленной дозе для пациентов, получающих перитонеальный диализ, нет.

У пациентов с печеночной недостаточностью коррекция дозы не требуется.

У пациентов пожилого возраста с нормальной функцией почек или клиренсом креатинина >50 мл/мин коррекция дозы не требуется.

Применение у детей

Нет данных по эффективности и безопасности применения, а также оптимальному режиму дозирования меропенема у детей младше 3 месяцев. Ограниченные данные по фармакокинетики позволяют предположить, что доза 20 мг/кг каждые 8 часов является оптимальным режимом дозирования.

Для детей в возрасте с 3 месяцев до 12 лет с массой тела <50 кг рекомендуемые дозы для внутривенного введения приведены в таблице 3.

Таблица 3.

| Инфекция | Доза для введения каждые 8 часов |
|--|----------------------------------|
| Пневмонии тяжелого течения, включая нозокомиальные и ИВЛ-ассоциированные | 10 или 20 мг/кг |
| Бронхо-легочные инфекции при муковисцидозе | 40 мг/кг |
| Осложненные инфекции мочевыводящих путей | 10 или 20 мг/кг |
| Осложненные инфекции брюшной полости | 10 или 20 мг/кг |
| Осложненные инфекции кожи и мягких тканей | 10 или 20 мг/кг |
| Острый бактериальный менингит | 40 мг/кг |
| Лечение пациентов с фебрильной нейтропенией | 20 мг/кг |

У детей с массой тела >50 кг следует использовать такие же дозы, как у взрослых.

Опыта применения лекарственного средства у детей с нарушением функции почек нет.

Правила приготовления и введения раствора

Меропенем-ТФ следует применять в виде в/в инфузии в течение не менее 15-30 мин. Кроме того, дозы до 20 мг/кг можно вводить в/в болюсно в течение 5 мин. Данные по безопасности в/в болюсного применения дозы 40 мг/кг у детей ограничены.

При разведении Меропенема-ТФ следует соблюдать стандартные правила асептики.

Для приготовления раствора для в/в болюсной инъекции содержимое флакона растворяют в воде для инъекций до конечной концентрации 50 мг/мл. Полученный раствор встряхивают до образования прозрачной жидкости.

Полученный раствор хранению не подлежит и должен быть растворен немедленно!

Для в/в инфузии содержимое флакона растворяют в 0,9% растворе натрия хлорида или 5% растворе декстрозы для инфузий до конечной концентрации от 1 до 20 мг/мл.

Перед употреблением разведенный раствор необходимо встряхивать.

Полученный раствор должен быть использован немедленно!

Во избежание введения дозы меньше требуемой, лекарственное средство должно быть полностью растворено. Приготовленный раствор должен быть тщательно извлечен из флакона!

Раствор Меропенема-ТФ нельзя замораживать!

Побочное действие

По данным исследований у 4872 из 5026 пациентов, получавших лечение меропенемом, наиболее часто встречались следующие нежелательные реакции: диарея (2,3%), сыпь (1,4%), тошнота/рвота (1,4%) и воспаление в месте введения (1,1%). Часто сообщалось об изменениях со стороны лабораторных показателей, связанных с применением меропенема: тромбоцитоз (1,6%), повышение уровня печеночных ферментов (1,5-4,3%). Нежелательные реакции приведены в соответствии с системно-органной классификацией и частотой встречаемости. При указании частоты использованы следующие категории: очень часто ($\geq 1/10$), часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$),

редко (от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$) и частота неизвестна (исходя из имеющихся данных, частоту возникновения определить невозможно).

В пределах каждой частоты нежелательные реакции указаны в порядке уменьшения серьезности.

Инфекционные и паразитарные заболевания: нечасто - кандидоз полости рта, вагинальный кандидоз.

Нарушения со стороны системы крови и лимфатической системы: часто - тромбоцитемия; нечасто - эозинофилия, тромбоцитопения, лейкопения, нейтропения, агранулоцитоз, гемолитическая анемия.

Нарушения со стороны иммунной системы: нечасто - ангионевротический отек, анафилактические реакции.

Нарушения со стороны нервной системы и психики: часто - головная боль; нечасто - парестезии; редко - судороги, делирий.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: часто - диарея, тошнота, рвота, боль в животе; нечасто - антибиотик-ассоциированный колит.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: часто - повышение уровня трансаминаз, повышение уровня щелочной фосфатазы в крови, повышение уровня лактатдегидрогеназы в крови; нечасто - повышение уровня билирубина в крови.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: часто - сыпь, зуд; нечасто - крапивница, токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, мультиформная эритема; частота неизвестна - лекарственная сыпь с эозинофилией и системными проявлениями (DRESS-синдром), острый генерализованный экзантематозный пустулез.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: нечасто - повышение уровня креатинина в крови, повышение уровня мочевины в крови.

Общие нарушения и реакции в месте введения: часто - воспаление, боль; нечасто - тромбоз флебит, боль в месте введения.

Дети

Нет данных, подтверждающих повышенный риск нежелательных реакций у детей. Все полученные сообщения соответствовали нежелательным реакциям, наблюдаемым у взрослых пациентов.

Сообщение о нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного средства с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза-риск». Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях на лекарственное средство через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях.

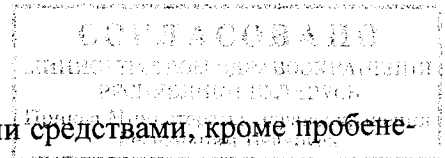
При возникновении каких-либо нежелательных реакций пациентам рекомендуется проконсультироваться с врачом или сообщить о нежелательных реакциях в информационную базу данных по нежелательным реакциям на лекарственные средства.

Данная рекомендация распространяется на любые возможные нежелательные реакции, в том числе на не перечисленные в инструкции по медицинскому применению лекарственного средства, включая сообщения о неэффективности лекарственного средства. Сообщения о нежелательных реакциях позволяют получить больше сведений о безопасности лекарственного средства.

Передозировка

Относительная передозировка возможна у пациентов с нарушением функции почек в случае, если доза не была скорректирована в соответствии рекомендациями в разделе «Способ применения и дозы». Симптомы передозировки сопоставимы с профилем нежелательных реакций, проявляющихся в легкой степени тяжести и разрешающихся после отмены лекарственного средства или снижения дозы. Следует рассмотреть необходимость симптоматического лечения.

В норме происходит быстрое выведение лекарственного средства почками. Меропенем и его метаболиты выводятся из организма при гемодиализе.



Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Исследования по взаимодействию с другими лекарственными средствами, кроме пробенецида, не проводились.

Пробенецид конкурирует с меропенемом за активную канальцевую секрецию, снижая почечную экскрецию меропенема, увеличивая его период полувыведения и концентрацию в плазме. Следует соблюдать осторожность при совместном применении пробенецида с Меропенемом-ТФ.

Связывание меропенема с белками плазмы низкое, поэтому не предполагается взаимодействия с другими лекарственными средствами, основанного на этом механизме.

Сообщалось о снижении концентрации *вальпроевой кислоты* в плазме крови на 60-100% в течение 2 дней совместного применения вальпроевой кислоты и карбапенемов. В связи с быстрым и продолжительным снижением концентрации вальпроевой кислоты следует избегать совместного применения Меропенема-ТФ и вальпроатов.

Сообщалось о повышении антикоагулянтного эффекта при совместном применении *оральных антикоагулянтов* (например, *варфарина*) и антибактериальных лекарственных средств, при этом оценить степень повышения эффекта сложно, так как она зависит от различных причин. Рекомендуется регулярный контроль международного нормализованного отношения (МНО) в течение всего периода совместного применения меропенема с оральными антикоагулянтами и некоторое время после его прекращения.

Дети

Исследования лекарственных взаимодействий проводились только у взрослых.

Условия хранения и срок годности

Хранить в защищенном от влаги и света месте при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности 2 года. Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Сроки и условия хранения растворов, приготовленных для внутривенной болюсной инъекции или внутривенной инфузии, изложены в разделе «Правила приготовления и введения раствора».

Условия отпуска из аптек

Лекарственное средство отпускается по рецепту врача.

Упаковка

500 мг во флаконе для инъекций объемом 10 мл или 1000 мг во флаконе для инъекций объемом 20 мл. Флаконы укупоривают пробками резиновыми и обкатывают колпачками алюминиевыми с пластмассовой крышкой с маркировкой «FLIP OFF» или без маркировки.

По 5 флаконов вместе с инструкцией по медицинскому применению в пачке.

По 36 флаконов с дозировкой 500 мг или по 25 флаконов с дозировкой 1000 мг вместе с инструкциями по медицинскому применению в коробке (упаковка для стационаров).

Информация о производителе

СООО «ТрайплФарм», ул. Минская, д. 2Б, 223141, г. Логойск, Минская обл., Республика Беларусь, тел./факс: (+375) 1774 43 181, e-mail: triplepharm@gmail.com