

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Меропенем-ТФ, 500 мг, 1000 мг, порошок для приготовления раствора для внутривенного введения.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: меропенем (в виде меропенема тригидрата).

Каждый флакон содержит 500 мг или 1000 мг меропенема (в виде меропенема тригидрата).

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4).

Полный список вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Порошок для приготовления раствора для внутривенного введения.

Порошок белого или белого с желтоватым оттенком цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Меропенем-ТФ показан для лечения следующих заболеваний у взрослых и у детей старше 3 месяцев (см. разделы 4.2, 4.4, 5.1):

- пневмонии тяжелого течения, включая нозокомиальные и вентилятор-ассоциированные пневмонии (ИВЛ);
- бронхолегочные инфекции при муковисцидозе;
- осложненные инфекции мочевыделительной системы;
- осложненные интраабдоминальные инфекции;
- интранатальные и послеродовые инфекции;
- осложненные инфекции кожи и мягких тканей;
- острый бактериальный менингит.

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

Меропенем-ТФ применяется для лечения бактериемий, которые возникают в связи с вышеупомянутыми инфекциями или предположительно связаны с ними.

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

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Общие рекомендации по дозированию лекарственного препарата приведены в таблице 1.

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

СООО "ТрайплФарм"
Регистрация и стандартизация
КОНТРОЛЬНЫЙ ЭКЗЕМПЛЯР

Взрослые и дети с 12 лет

Применение лекарственного препарата Меропенем-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 нарушением функции почек необходимо соблюдать дополнительные рекомендации по дозированию.

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
Бронхолегочные инфекции при муковисцидозе	2 г
Осложненные инфекции мочевыделительной системы	500 мг или 1 г
Осложненные интраабдоминальные инфекции	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 обычно вводят путем внутривенной инфузии в течение 15-30 минут (см. разделы 6.2, 6.3 и 6.6).

В качестве альтернативы, дозы до 1 г можно вводить в виде внутривенной болюсной инъекции в течение примерно 5 минут. Имеются ограниченные данные о безопасности, подтверждающие применение дозы 2 г взрослым в виде внутривенной болюсной инъекции.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

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

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с нарушением функции почек при клиренсе креатинина <51 мл/мин требуется коррекция дозы в соответствии с таблицей 2. Данные, подтверждающие применение доз лекарственного препарата, откорректированных на стандартную дозу 2 г, ограничены.

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

Клиренс креатинина (мл/мин)	Доза (на основе стандартной дозы 500 мг, 1 г или 2 г, см. таблицу 1)	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 часа

Меропенем выводится путем гемодиализа и гемофильтрации. Необходимую дозу следует вводить после завершения гемодиализа.

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

Пациенты с нарушением функции печени

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

Дети

Нет данных по эффективности и безопасности применения, а также оптимальному режиму дозирования меропенема у детей младше 3 месяцев. Ограниченные данные по фармакокинетике позволяют предположить, что доза 20 мг/кг каждые 8 часов является оптимальным режимом дозирования (см. раздел 5.2).

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

Таблица 3. Рекомендуемые дозы для детей в возрасте от 3 месяцев до 12 лет с массой тела <50 кг

Инфекция	Доза для введения каждые 8 часов
Пневмонии тяжелого течения, включая нозокомиальные и ИВЛ-ассоциированные	10 или 20 мг/кг
Бронхолегочные инфекции при муковисцидозе	40 мг/кг
Осложненные инфекции мочевыделительной системы	10 или 20 мг/кг
Осложненные интраабдоминальные инфекции	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 препарата у детей в возрасте от 3 месяцев до 12 лет с массой тела <50 кг с нарушением функции почек нет.

Способ применения

Меропенем-ТФ вводится только внутривенно!

Меропенем-ТФ вводят путем внутривенной инфузии в течение 15-30 минут (см. разделы 6.2, 6.3, 6.6). Кроме того, Меропенем-ТФ в дозе до 20 мг/кг можно вводить в виде в/в болюсной инъекции в течение 5 мин. Данные по безопасности болюсного введения дозы 40 мг/кг у детей ограничены.

Информация о приготовлении раствора приведена в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- гиперчувствительность к другим антибактериальным средствам группы карбапенемов;
- тяжелая реакция гиперчувствительности (например, анафилактическая реакция, тяжелая кожная реакция) к любому другому типу бета-лактамов антибактериальных средств (например, пенициллины, цефалоспорины).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

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.

Enterobacteriaceae, Pseudomonas aeruginosa и Acinetobacter spp. резистентность

СООО "ТрайплФарм"
 Регистрация и стандартизация
 КОНТРОЛЬНЫЙ ЭКЗЕМПЛЯР

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

Реакции гиперчувствительности

Сообщалось о развитии серьезных, иногда летальных реакций гиперчувствительности (анафилактических реакций) у пациентов, получавших лечение бета-лактамами антибиотиками (см. разделы 4.3 и 4.8). Пациенты с повышенной чувствительностью к карбапенемам, пенициллинам или другим бета-лактамам 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-лактамам антибиотикам и другим аллергенам. При возникновении тяжелой аллергической реакции применение лекарственного препарата следует прекратить и принять соответствующие меры.

Сообщалось о развитии тяжелых нежелательных кожных реакций, таких как синдром Стивенса – Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами (DRESS), мультиформная эритема и острый генерализованный экзантематозный пустулез у пациентов, получавших меропенем (см. раздел 4.8).

При применении других бета-лактамов антибиотиков зарегистрированы случаи развития реакций гиперчувствительности, сопровождающиеся развитием синдрома Коуниса (острый аллергический коронарный спазм), который может привести к развитию инфаркта миокарда (см. раздел 4.8).

При применении меропенема сообщалось о случаях развития рабдомиолиза. При появлении симптомов рабдомиолиза следует немедленно отменить лекарственный препарат и назначить соответствующую терапию.

Антибиотик-ассоциированный колит

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 (см. раздел 4.8). В таких случаях следует рассмотреть вопрос об отмене Меропенема-ТФ и назначении специфического лечения диареи, ассоциированной с *Clostridium difficile*. Не следует назначать лекарственные препараты, ингибирующие перистальтику кишечника.

Судороги

Сообщалось о развитии судорог (нечасто) при применении карбапенемов, 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 применения меропенема может быть положительным прямой или непрямой тест Кумбса.

Одновременное применение с вальпроевой кислотой/вальпроатом натрия/вальпромидом

Не рекомендуется одновременное применение меропенема с вальпроевой кислотой или натрия вальпроатом (см. раздел 4.5).

Содержание натрия

Меропенем-ТФ, 500 мг содержит 45 мг натрия на флакон, что эквивалентно 2,25% от рекомендуемого ВОЗ для взрослого человека максимального ежедневного поступления, равного 2 г натрия.

Меропенем-ТФ, 1000 мг содержит 90 мг натрия на флакон, что эквивалентно 4,5% от рекомендуемого ВОЗ для взрослого человека максимального ежедневного поступления, равного 2 г натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Исследования по взаимодействию с другими лекарственными препаратами, 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.

Потенциальное влияние меропенема на связывание с белками других лекарственных препаратов или метаболизм не изучалось. Связывание меропенема с белками плазмы низкое, поэтому не предполагается взаимодействия с другими лекарственными препаратами, 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 (см. раздел 4.4).

Сообщалось о повышении антикоагулянтного эффекта при совместном применении оральных антикоагулянтов (например, варфарина) и антибактериальных лекарственных препаратов, 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.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Данные по клинической безопасности применения меропенема в период беременности ограничены. Исследования на животных не выявили прямых или опосредованных проявлений репродуктивной токсичности (см. раздел 5.3). Меропенем-ТФ не должен применяться при беременности, за исключением случаев, когда потенциальная польза от его применения оправдывает возможный риск для плода.

Лактация

Сообщалось, что небольшое количество меропенема выделяется с грудным молоком. Меропенем не следует применять женщинам, кормящим грудью, за исключением случаев, когда потенциальная польза для матери оправдывает потенциальный риск для ребенка.

4.7. 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 препарата Меропенем-ТФ и их способность управлять автотранспортом и работать с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

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 активности печеночных ферментов (1,5-4,3%).

Информация о нежелательных реакциях изложена в соответствии с системно-органный классификацией и частотой встречаемости. Категории частоты: 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).

Системно-органные классы	Нежелательные реакции	Частота
Инфекции и инвазии	оральный и вагинальный кандидоз	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, 4.4)	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
Желудочно-кишечные нарушения	диарея, тошнота, рвота, боль в животе	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	нечасто
	лекарственное поражение печени*	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 пустулез (см. раздел 4.4)	частота неизвестна
Нарушения со стороны	рабдомиолиз	частота не-

мышечной, скелетной и соединительной ткани		
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

*включает гепатит и печеночную недостаточность

Описание отдельных нежелательных реакций

Синдром Коуниса

Сообщалось о случаях развития острого коронарного синдрома, связанного с аллергической реакцией (синдром Коуниса), при применении других бета-лактамов антибиотиков (см. раздел 4.4).

Дети

Меропенем-ТФ показан для лечения детей старше 3 месяцев. Нет данных, подтверждающих повышенный риск нежелательных реакций у детей. Все полученные сообщения соответствовали нежелательным реакциям, наблюдаемым у взрослых пациентов.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

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

Республика Беларусь

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

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Телефон: +375 (17) 242-00-29

Факс: +375 (17) 242-00-29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <https://www.rceth.by>

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

109012, Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 (800) 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <https://www.roszdravnadzor.gov.ru>

Республика Армения

«Научный центр экспертизы лекарств и медицинских технологий им. Академика Э. Габриеляна» АОЗТ

0051, г. Ереван, пр. Комитаса 49/5

Телефон: (+374 60) 830073, (+374 10) 230896, 231682

Электронная почта: vigilance@pharm.am

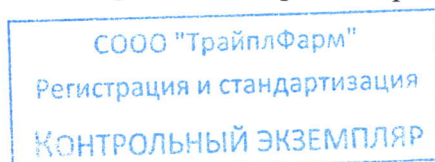
Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <https://www.pharm.am>

Кыргызская Республика

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики

720044, г. Бишкек, ул. 3-я Линия, 25

Телефон: +996 (312) 21-05-08



Электронная почта: vigilance@pharm.kg

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <https://www.pharm.kg>

4.9. Передозировка

Симптомы

Относительная передозировка возможна у пациентов с нарушением функции почек в случае, если доза не была скорректирована в соответствии рекомендациями (см. раздел 4.2). Симптомы передозировки сопоставимы с профилем нежелательных реакций, проявляющихся в легкой степени тяжести и разрешающихся после отмены лекарственного препарата или снижения дозы (см. раздел 4.8).

Лечение

Следует рассмотреть необходимость симптоматического лечения.

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Антибактериальные препараты системного действия. Карбапенемы.

Код АТХ: J01DH02.

Механизм действия

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

Фармакокинетическая/фармакодинамическая (ФК/ФД) зависимость

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 ($T > \text{МИК}$).

Резистентность

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)^a

Микроорганизмы	Чувствительность, мг/л	Резистентность, мг/л
----------------	------------------------	----------------------

^a EUCAST (<https://www.eucast.org>, версия 15.0 от 01.01.2025 г.)

Микроорганизмы	Чувствительность, мг/л	Резистентность, мг/л
<i>Enterobacteriaceae</i> (кроме менингита) ¹	≤ 2	> 8
<i>Enterobacteriaceae</i> (менингит) ¹	≤ 2	> 2
<i>Pseudomonas</i> (кроме менингита), <i>P. aeruginosa</i>	≤ 2	> 8
<i>Pseudomonas</i> (менингит), <i>P. aeruginosa</i>	≤ 2	> 2
<i>Pseudomonas</i> (кроме менингита), кроме <i>P. aeruginosa</i>	≤ 2	> 8
<i>Acinetobacter</i> (кроме менингита)	≤ 2	> 8
<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
<i>Streptococci</i> группы <i>Viridans</i>	≤ 2	> 2
<i>Staphylococcus</i> spp.	Примечание 5	Примечание 5
<i>Haemophilus influenzae</i> (кроме менингита) ^{3, 4}	≤ 2	> 2
<i>Haemophilus influenzae</i> (менингит) ^{3, 4}	≤ 0,25	> 0,25
<i>Moraxella catarrhalis</i> ⁶	≤ 2	> 2
<i>Neisseria meningitidis</i> (все показания) ^{6, 7}	≤ 0,25	> 0,25
<i>Clostridium perfringens</i> ⁸	≤ 0,125	> 0,125
<i>Cutibacterium acnes</i> ⁸	≤ 0,125	> 0,125
<i>Listeria monocytogenes</i> (все показания)	≤ 0,25	> 0,25
<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 к бета-лактамам антибиотикам стрептококков групп А, В, С и G определяется по 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 в таблице на веб-сайте EUCAST.

⁴ Меропенем – единственный карбапенем, применяемый при менингите.

⁵ Чувствительность стафилококков к карбапенемам определяется по чувствительности к цефокситину.

Регистрация и стандартизация
 КОНТРОЛЬНЫЙ ЭКЗЕМПЛЯР

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 препаратам с контрольными точками без дальнейшего тестирования. Изоляты, устойчивые к бензилпенициллину, должны быть проверены на восприимчивость к отдельным препаратам. Для не перечисленных видов см. Руководство EUCAST о том, как тестировать и интерпретировать результаты при отсутствии контрольных точек.

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 препарата относительно, по крайней мере, некоторых типов инфекций сомнительна, следует обратиться за консультацией к эксперту.

Меропенем активен в отношении следующих микроорганизмов:

Обычно восприимчивые виды

Грамположительные аэробы:

Enterococcus faecalis[§]

Staphylococcus aureus (метициллин-чувствительный)[£]

Staphylococcus species (метициллин-чувствительный), включая *Staphylococcus epidermidis*

Streptococcus agalactiae (группа B)

Группа *Streptococcus milleri* (*S. anginosus*, *S. constellatus*, *S. intermedius*)

Streptococcus pneumoniae

Streptococcus pyogenes (группа A)

Грамотрицательные аэробы:

Citrobacter freundii

Citrobacter koseri

Enterobacter aerogenes

Enterobacter cloacae

Escherichia coli

Haemophilus influenzae

Klebsiella oxytoca

Klebsiella pneumoniae

Morganella morganii

Neisseria meningitidis

Proteus mirabilis

Proteus vulgaris

Serratia marcescens

Грамположительные анаэробы:

Clostridium perfringens

Peptoniphilus asaccharolyticus

Peptostreptococcus species (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^{§,†}

Грамотрицательные аэробы:

СООО "ТрайплФарм"
Регистрация и стандартизация
КОНТРОЛЬНЫЙ ЭКЗЕМПЛЯР

Acinetobacter species

Burkholderia cepacia

Pseudomonas aeruginosa

Виды с природной резистентностью

Грамотрицательные аэробы:

Stenotrophomonas maltophilia

Legionella species

Прочие микроорганизмы:

Chlamydophila pneumoniae

Chlamydophila psittaci

Coxiella burnetii

Mycoplasma pneumoniae

[§]Виды, для которых выявлена естественная промежуточная чувствительность.

[£]Все метициллин-резистентные стафилококки устойчивы к меропенему.

[†]Уровень резистентности $\geq 50\%$ в одной или нескольких Европейских странах.

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.

5.2. Фармакокинетические свойства

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.

Биотрансформация

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.

Элиминация

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.

Почечная недостаточность

Нарушение функции почек приводит к повышению AUC меропенема в плазме крови и увеличению периода полувыведения. Наблюдалось увеличение AUC в 2,4 раза у пациентов с умеренными нарушениями (клиренс креатинина 33-74 мл/мин), в 5 раз при тяжелых нарушениях (клиренс креатинина 4-23 мл/мин) и в 10 раз у пациентов, находящихся на гемодиализе (клиренс креатинина <2 мл/мин), по сравнению со здоровыми людьми (клиренс креатинина >80 мл/мин). AUC микробиологически неактивного метаболита с открытым кольцом также была значительно увеличена у пациентов с почечной недостаточностью. Пациентам с умеренной и тяжелой почечной недостаточностью рекомендуется коррекция дозы (см. раздел 4.2).

Меропенем выводится посредством гемодиализа, при этом клиренс приблизительно в 4 раза выше, чем у пациентов с анурией.

Печеночная недостаточность

Исследование у пациентов с алкогольным циррозом печени не показало влияния заболеваний печени на фармакокинетику меропенема после приема повторных доз.

Пожилые пациенты

Фармакокинетические исследования, проведенные у пожилых пациентов, не показали существенных фармакокинетических различий по сравнению со здоровыми людьми с аналогичной функцией почек. Популяционная модель, разработанная на основе данных 79 пациентов с внутрибрюшной инфекцией или пневмонией, показала зависимость центрального объема от массы тела, а также клиренса от клиренса креатинина и возраста.

Дети

Фармакокинетические параметры младенцев и детей с инфекцией при введении 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 с наблюдаемой у взрослых фармакокинетику, за исключением детей младше 6 месяцев ($T_{1/2}$ составил 1,6 ч). Средние значения клиренса меропенема составляли 5,8 мл/мин/кг (6-12 лет), 6,2 мл/мин/кг (2-5 лет), 5,3 мл/мин/кг (6-23 месяца) и 4,3 мл/мин/кг (2-5 месяцев). 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 было необходимо лечение антибиотиками, отмечалось увеличение клиренса, а $T_{1/2}$ составил 2,9 ч. Моделирование методом Монте-Карло на основе популяционной модели ПК показало, что режим дозирования 20 мг/кг 8 раз в час достиг 60% $T > MIC$ для *P. aeruginosa* у 95% недоношенных и 91% доношенных новорожденных.

5.3. Данные доклинической 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. ЛД₅₀ 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.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Натрия карбонат

6.2. Несовместимость

Данный лекарственный препарат нельзя смешивать с другими лекарственными препаратами, за исключением указанных в разделе 6.6.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

Полученный раствор хранению не подлежит и должен быть использован немедленно!

Раствор лекарственного препарата Меропенем-ТФ нельзя замораживать!

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

Не замораживать восстановленный раствор.

Условия хранения после восстановления лекарственного препарата приведены в разделе 6.3.

6.5. Характер и содержание упаковки

500 мг во флаконах для инъекций из бесцветного стекла объемом 10 мл или 1000 мг во флаконах для инъекций из бесцветного стекла объемом 20 мл. Флаконы укупорены пробками резиновыми и обкатаны колпачками алюминиевыми с пластмассовой крышкой с маркировкой «FLIP OFF» или без маркировки.

По 5 флаконов вместе с листком-вкладышем в пачке.

По 36 флаконов с дозировкой 500 мг или по 25 флаконов с дозировкой 1000 мг вместе с листком-вкладышем в коробке (упаковка для стационаров).

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

Раствор для внутривенной болюсной инъекции

Содержимое флакона растворяют в воде для инъекций до конечной концентрации 50 мг/мл. Полученный раствор встряхивают до образования прозрачной жидкости.

Раствор для 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 применением разведенный раствор необходимо встряхивать.

Срок хранения разведенного раствора см. в разделе 6.3.

СООО "ТрайплФарм"
Регистрация и стандартизация
КОНТРОЛЬНЫЙ ЭКЗЕМПЛЯР

Весь неиспользованный лекарственный препарат или отходы следует утилизировать в установленном порядке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Республика Беларусь

СООО «ТрайплФарм»

223141, Минская обл., г. Логойск, ул. Минская, д. 2Б

Тел./факс: +375 17 74 43 181

Адрес электронной почты: triplepharm@gmail.com, gvp.triplepharm@gmail.com

Претензии потребителей направлять по адресу держателя регистрационного удостоверения.

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата Меропенем-ТФ доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте экспертной организации <https://tceth.by>.