ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

Меробоцид

Склад

діюча речовина: меропенем;

1 флакон порошку містить меропенему (у вигляді меропенему тригідрату стерильного)

500 мг або 1000 мг;

допоміжна речовина: натрію карбонат безводний.

Лікарська форма

Порошок для розчину для ін'єкцій.

Основні фізико-хімічні властивості: порошок від білого або білого з жовтуватим відтінком кольору, або світло-жовтого кольору.

Фармакотерапевтична група

Протимікробні засоби для системного застосування. Карбапенеми. Код АТХ J01D H02.

Фармакологічні властивості

Фармакодинаміка. Меробоцид, діючою речовиною якого є меропенем, належить до антибіотиків групи карбапенемів для парентерального застосування, є відносно стійким до впливу людської дигідропептидази-1 (DHP-1), тому не потребує додавання інгібітору DHP-1.

Меропенем чинить бактерицидну дію шляхом впливу на синтез стінок бактеріальної клітини. Легкість, з якою він проникає у стінки бактеріальної клітини, високий рівень стійкості до всіх серинових бета-лактамаз та висока спорідненість з білками, що зв'язують пеніцилін (PBP), пояснюють виражену бактерицидну дію меропенему проти широкого спектра аеробних та анаеробних бактерій. Для 76 % бактерій співвідношення мінімальної бактерицидної концентрації (MBC) та мінімальної інгібуючої концентрації (MIC) становило 2 або менше.

Меропенем стабільний у тестах на чутливість. Тести *in vitro* показують, що меропенем діє синергічно з різними антибіотиками. Як було продемонстровано *in vitro* та *in vivo*, меропенем має постантибіотичний ефект.

З огляду на фармакокінетику та співвідношення клінічних та мікробіологічних результатів щодо діаметра зони пригнічення росту та мінімальних інгібуючих концентрацій (MIC) для мікроорганізмів, рекомендується єдиний комплекс критеріїв чутливості до меропенему.

Таблиця 1

Категорії	Метод оцінки	
	Діаметр зони (мм)	Критичні точки MIC (мг/мл)
Чутливість	≥ 14	≤ 4
Проміжний рівень	12 - 13	8
Резистентність	≤ 11	≥ 16

Поширеність набутої резистентності може змінюватися географічно та у часі для окремих видів, тому бажано враховувати місцеву інформацію стосовно резистентності мікроорганізмів, особливо при лікуванні тяжких інфекцій.

Меробоцид активний щодо:

грампозитивних аеробів: Enterococcus faecalis[1], *Staphylococcus aureus*[2] (метицилін-чутливий), *Staphylococcus spp.* (метицилін-чутливі), у тому числі *Staphylococcus epidermidis, Streptococcus agalactiae*(група B), група *Streptococcus milleri* (*S. anginosus, S. constellatus* та *S. intermedius*), *Streptococcus pneumoniae, Streptococcus pyogenes* (група A);

грамнегативних аеробів: Citrobacter freudii, Citrobacter koseri, Enterobacter aerogenes, Enterobacter cloacae, Escherichia coli, Haemophilus influenzae, Klebsiella oxytoca, Klebsiella pneumonia, Morganella morganii, Neisseria meningitidis, Proteus mirabilis, Proteus vulgaris,

Serratia marcescens;

грампозитивних анаеробів: Clostridium perfringens, Peptoniphilus asaccharolyticus, Peptostreptococcus spp.(у тому числі *P. micros, P. anaerobius, P. magnus);*

грамнегативних анаеробів: Bacteroides caccae, група *Bacteroides fragilis, Prevotella bivi, Prevotella disiens.*

Нижчезазначені види можуть набути резистентність:

грампозитивні аероби: Enterococcus faecium[1,3];

грамнегативні аероби: Acinetobacter species, Burkholderia cepacia, Pseudomonas aeruginosa.

До дії препарату стійкі:

грамнегативні аероби: Stenotrophomonas maltophilia, Legionella spp.;

інші мікроорганізми: Chlamydophila pneumoniae, Chlamydophila psittaci, Coxiella burnetii, Mycoplasma pneumoniae.

[1]Види, які виявили природну проміжну чутливість.

[2]Усі метицилінрезистентні стафілококи є резистентними до меропенему.

[3]Показник резистентності > 50 % в одній або кількох країнах ЄС.

Фармакокінетика. Після внутрішньовенного введення, залежно від дози (500 мг або 1000 мг) і способу введення (болюсно або краплинно), максимальна концентрація препарату в сироватці крові (C_{max}) становить 23 мкг/мл, 45 мкг/мл, 49 мкг/мл і 112 мкг/мл відповідно. Зв`язування меропенему з білками плазми крові низьке (2 %). Легко проникає в різні тканини й рідини організму людини (включаючи спинномозкову), бактерицидні концентрації досягаються через 0,5-1,5 години після введення. Піддається незначній біотрансформації у печінці з утворенням єдиного метаболіту (фармакологічно неактивного). Період напіввиведення препарату ($T_{1/2}$) становить 1 годину. Виводиться в основному нирками (більше 70 % виводиться у незміненому вигляді). При нирковій недостатності плазмовий кліренс меропенему прямо пропорційний ступеню зниження кліренсу креатиніну. $T_{1/2}$ у дітей віком до 2 років приблизно 1,5-2,3 години, при цьому відзначають лінійну залежність «концентрація-доза» в діапазоні доз 10-40 мг/кг. У пацієнтів літнього віку кліренс меропенему знижується та корелює зі зниженням кліренсу креатиніну, пов`язаного з віком.

Кліренс меропенему у пацієнтів із нирковою недостатністю пов’язаний з кліренсом креатиніну. Тому хворим з підвищеним кліренсом креатиніну необхідна корекція дози препарату. Фармакокінетика меропенему у пацієнтів із захворюваннями печінки не змінюється.

Показання

Лікування інфекцій у дорослих і дітей віком від 3 місяців, таких як:

- пневмонія, у тому числі негоспітальна та госпітальна пневмонії;
- бронхолегеневі інфекції при муковісцидозі;
- ускладнені інфекції сечовивідних шляхів;
- ускладнені інтраабдомінальні інфекції;
- інфекції під час пологів і післяпологові інфекції;
- ускладнені інфекції шкіри і м'яких тканин;
- гострий бактеріальний менінгіт.

Меробоцид можна застосовувати для лікування пацієнтів з нейтропенією і пропасницею при підозрі на бактеріальну інфекцію.

Необхідно дотримуватись офіційних рекомендацій з антибіотикотерапії та рекомендацій з профілактики антибіотикорезистентності.

Протипоказання

Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин препарату.

Підвищена чутливість до будь-якого іншого антибактеріального засобу групи карбапенемів.

Тяжкі реакції підвищеної чутливості (наприклад анафілактичні реакції, тяжкі реакції з боку шкіри) до будь-якого іншого типу бета-лактамного антибактеріального засобу (наприклад пеніцилінів або цефалоспоринів).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій

Дослідження щодо взаємодії меропенему з окремо взятими лікарськими засобами, крім пробенециду, не проводилися.

Потенційний вплив меропенему на зв'язування з білками інших препаратів або метаболізм не вивчався. Проте зв`язування з білками настільки незначне, що взаємодії з іншими сполуками з урахуванням цього механізму можна не очікувати.

Пробенецид конкурує з меропенемом щодо активного канальцевого виведення і, таким чином, пригнічує ниркову секрецію меропенему, що призводить до збільшення періоду напіввиведення та підвищення концентрації меропенему у плазмі крові. Слід проявляти обережність у разі одночасного застосування пробенециду з меропенемом.

При одночасному застосуванні з карбапенемами було зареєстровано зниження рівня вальпроєвої кислоти в крові, яке приблизно за два дні становило 60-100%, тому слід уникати такої комбінації.

Одночасне застосування антибіотиків з пероральними антикоагулянтами, в т.ч. варфарином, може збільшити антикоагулянтний ефект варфарину. Ризик може змінюватися залежно від основних інфекцій, віку і загального стану пацієнта. Тому вплив антибактеріальних препаратів на підвищення рівнів МНВ (міжнародного нормалізованого відношення) оцінити важко. Рекомендується проводити частий контроль рівнів МНВ під час і незабаром після одночасного застосування антибіотиків з пероральним антикоагулянтом.

Особливості застосування

Меробоцид містить близько 2,0 мекв або 4,0 мекв натрію на 500 мг або 1000 мг дози препарату відповідно, що необхідно враховувати при призначенні препарату пацієнтам, які перебувають на дієті з контрольованим вмістом натрію.

При виборі меропенему для лікування слід брати до уваги доцільність застосування антибактеріального засобу групи карбапенемів, враховуючи такі фактори, як тяжкість інфекції,

поширеність резистентності до інших антибактеріальних засобів, а також ризик вибору препарату, не активного щодо бактерій, стійких до карбапенемів.

Як і при застосуванні інших бета-лактамних антибіотиків, не можна виключати можливість тяжких гострих алергічних реакцій, зокрема анафілактичного шоку, у т.ч. з летальним наслідком, навіть якщо у докладному анамнезі немає відповідних вказівок.

Пацієнти, у яких в анамнезі зареєстровано випадки підвищеної чутливості до карбапенемів, пеніцилінів або інших бета-лактамних антибіотиків, можуть також мати підвищену чутливість до меропенему. Перед початком терапії меропенемом слід провести ретельне опитування щодо попередніх реакцій підвищеної чутливості до бета-лактамних антибіотиків.

При виникненні тяжкої алергічної реакції застосування препарату слід припинити та вжити відповідних заходів.

При застосуванні практично всіх антибактеріальних препаратів, у тому числі меропенему, були зареєстровані випадки антибіотикасоційованого коліту, в т.ч. псевдомембранозного коліту, ступінь тяжкості якого може варіювати від легкого до такого, що становить загрозу життю. Тому важливо розглядати можливість такого діагнозу у пацієнтів, у яких під час або після застосування меропенему виникла діарея. Слід розглянути питання про припинення лікування меропенемом та застосування специфічного лікування, направленого проти *Clostridium difficile*. Не слід призначати лікарські засоби, які пригнічують перистальтику кишечнику.

Під час лікування карбапенемами, у тому числі меропенемом, рідко повідомлялося про напади судом.

У зв'язку з ризиком розвитку гепатотоксичності (наприклад порушення функції печінки з холестазом і цитолізом) під час лікування меропенемом слід ретельно контролювати функцію печінки, особливо пацієнтам з уже існуючими захворюванням печінки. Коригування дози препарату не потрібне.

Лікування меропенемом може призвести до виникнення позитивної прямої/непрямої реакції Кумбса.

Одночасне застосування меропенему і вальпроєвої кислоти/вальпроату натрію не рекомендується.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Дані щодо застосування меропенему вагітними жінками відсутні або їх кількість обмежена.

Дослідження на тваринах не виявили прямих або опосередкованих ефектів репродуктивної токсичності.

Як запобіжний захід бажано уникати застосування меропенему під час вагітності.

Невідомо, чи проникає меропенем у грудне молоко людини. Меропенем виявляється у дуже низьких концентраціях у грудному молоці тварин. Враховуючи користь терапії для жінки, необхідно прийняти рішення стосовно того, чи припинити грудне вигодовування або припинити лікування меропенемом.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Дослідження впливу меропенему на здатність керувати транспортними засобами та іншими механізмами не проводилися.

Спосіб застосування та дози

Наведені нижче таблиці містять загальні рекомендації щодо дозування лікарського засобу.

Доза Меробоциду і тривалість лікування залежать від виду збудника хвороби, тяжкості захворювання та клінічної відповіді на лікування.

Для лікування деяких видів інфекцій, таких як госпітальні інфекції, спричинені *Pseudomonas aeruginosa*або *Acinetobacter spp.,* доцільне застосування Меробоциду *дітям*

у дозі до 40 мг/кг 3 рази на добу, *дорослим та дітям* з масою тіла понад 50 кг у дозі до 2 г 3 рази на добу.

Таблиця 2

Рекомендовані дози для дорослих та дітей з масою тіла понад 50 кг

Інфекція	Разова доза для введення кожні 8 годин
Пневмонія, у тому числі негоспітальна та госпітальна пневмонія	500 мг або 1 г
Бронхолегеневі інфекції при муковісцидозі	2 г
Ускладнені інфекції сечовивідних шляхів	500 мг або 1 г
Ускладнені інтраабдомінальні інфекції	500 мг або 1 г
Інфекції під час пологів і післяпологові інфекції	500 мг або 1 г
Ускладнені інфекції шкіри і м’яких тканин	500 мг або 1 г
Гострий бактеріальний менінгіт	2 г
Лікування пацієнтів з фебрильною нейтропенією	1 г

Меробоцид зазвичай слід застосовувати у вигляді внутрішньовенної інфузії триваліcтю від 15 до 30 хвилин.

Крім того, дози препарату до 1 г можна вводити у вигляді внутрішньовенної болюсної ін’єкції протягом приблизно 5 хвилин. Дані з безпеки стосовно введення дорослим препарату у дозі 2 г у вигляді внутрішньовенної болюсної ін’єкції обмежені.

Порушення функції нирок

Таблиця 3

Рекомендовані дози препарату для дорослих та дітей з масою тіла понад 50 кг при кліренсі креатиніну менше 51 мл/хв

Кліренс креатиніну (мл/хв)	Разова доза (див. таблицю 1)	Частота
26-50	повна разова доза	кожні 12 годин
10-25	половина разової дози	кожні 12 годин
<10	половина разової дози	кожні 24 години

Інформація щодо застосування препарату в разовій дозі 2 г даній категорії пацієнтів, відкоригованій згідно з таблицею 2, обмежена.

Меропенем виводиться шляхом гемодіалізу та гемофільтрації, тому необхідну дозу препарату Меробоцид слід вводити після завершення процедури гемодіалізу.

Рекомендацій щодо дозування препарату пацієнтам, які перебувають на перитонеальному діалізі, немає.

Порушення функції печінки

Пацієнтам з порушенням функції печінки коригування дози препарату не потрібне.

Пацієнти літнього віку

Пацієнтам літнього віку з нормальною функцією нирок або зі значеннями кліренсу креатиніну вище 50 мл/хв коригування дози не потрібне.

Таблиця 4

Рекомендовані дози препарату дітям віком від 3 місяців до 11 років з масою тіла до 50 кг

Інфекція	Разова доза для введення кожні 8 годин
Пневмонія, у тому числі негоспітальна та госпітальна	10 або 20 мг/кг маси тіла
Бронхолегеневі інфекції при муковісцидозі	40 мг/кг маси тіла
Ускладнені інфекції сечовивідних шляхів	10 або 20 мг/кг маси тіла
Ускладнені інтраабдомінальні інфекції	10 або 20 мг/кг маси тіла
Ускладнені інфекції шкіри і м'яких тканин	10 або 20 мг/кг маси тіла
Гострий бактеріальний менінгіт	40 мг/кг маси тіла
Лікування пацієнтів з фебрильною нейтропенією	20 мг/кг маси тіла

Меробоцид зазвичай слід застосовувати у вигляді внутрішньовенної інфузії тривалістю від 15 до 30 хвилин. Крім того, дози меропенему до 20 мг/кг можна вводити у вигляді внутрішньовенної болюсної ін`єкції протягом приблизно 5 хвилин. Дані з безпеки щодо введення дітям препарату у дозі 40 мг/кг у вигляді внутрішньовенної болюсної ін'єкції обмежені.

Досвіду застосування препарату дітям з порушенням функції нирок немає.

Проведення внутрішньовенної болюсної ін'єкції

Розчин для болюсної ін'єкції слід готувати шляхом розчинення препарату Меробоцид у воді для ін'єкцій до отримання концентрації 50 мг/мл.

Хімічна і фізична стабільність приготованого розчину для болюсної ін'єкції зберігається впродовж 3 годин при температурі від 15 до 25^{o} С.

Проведення внутрішньовенної інфузії

Розчин для інфузії слід готувати шляхом розчинення препарату Меробоцид у 0,9 % розчині натрію хлориду для інфузій або у 5 % розчині глюкози (декстрози) для інфузій до отримання концентрації 1-20 мг/мл.

Хімічна і фізична стабільність приготованого розчину для інфузії з використанням 0,9 % розчину натрію хлориду зберігається протягом 6 годин при температурі від 15 до 25^{o} С або впродовж 24 годин при температурі 2-8^{o} С. Приготований розчин, якщо він був охолоджений, слід застосовувати протягом 2 годин після зберігання у холодильнику.

З мікробіологічної точки зору препарат необхідно застосовувати відразу після приготування.

Якщо лікарський засіб одразу ж не використати, за термін та умови його зберігання після приготування відповідає лікар.

Приготований з 5 % розчином глюкози (декстрози) розчин Меробоциду слід використати протягом 1 години після приготування.

Діти

Препарат застосовують дітям віком від 3 місяців.

Передозування

Передозування можливе у пацієнтів з порушенням функції нирок, якщо доза препарату не коригується.

Небажані реакції після передозування відповідають зазначеним нижче побічним реакціям.

Лікування: симптоматична терапія.

У пацієнтів з нормальною функцією нирок відбувається швидке виведення препарату нирками.

Меропенем та його метаболіти виводяться з організму шляхом гемодіалізу.

Побічні реакції

Кров і лімфатична система: тромбоцитемія, еозинофілія, тромбоцитопенія, лейкопенія, нейтропенія, агранулоцитоз, гемолітична анемія, позитивна пряма/непряма реакція Кумбса.

Імунна система: реакції гіперчутливості, в т.ч. ангіоневротичний набряк, анафілактичні реакції.

Нервова система: головний біль, парестезії, судоми.

Травний тракт: діарея, блювання, нудота, біль у животі, коліт, асоційований із застосуванням антибіотиків, у т.ч. псевдомембранозний коліт.

Гепатобіліарна система: підвищення рівня трансаміназ, лужної фосфатази, лактатдегідрогенази, білірубіну в крові.

Шкіра та підшкірна клітковина: висип, свербіж, кропив'янка, токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса-Джонсона, мультиформна еритема.

Нирки та сечовивідні шляхи: підвищення рівня креатиніну, сечовини в крові.

Інфекції та інвазії: оральний та вагінальний кандидоз.

Загальні розлади та реакції у місці введення препарату: запалення, біль у місці ін'єкції,

тромбофлебіт.

Термін придатності

2 роки.

Не застосовувати препарат після закінчення терміну придатності.

Умови зберігання

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25° С. Не заморожувати. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Кожен флакон призначений тільки для одноразового використання.

При приготуванні розчину і під час його застосування слід використовувати стандартні асептичні методи роботи.

Розчин слід струсити перед застосуванням.

Будь-який невикористаний препарат або відходи необхідно утилізувати відповідно до місцевих вимог.

Несумісність

Меробоцид не слід змішувати або додавати до інших лікарських засобів.

Меробоцид, який буде застосовуватися для болюсних внутрішньовенних ін’єкцій, слід відновити у стерильній воді для ін'єкцій.

Меробоцид у флаконах для внутрішньовенних інфузій можна безпосередньо відновити у 0,9 % розчині натрію хлориду або 5 % розчині глюкози для проведення інфузій.

Упаковка

По 500 мг або 1000 мг порошку у флаконі; по 1 флакону; по 1 флакону в пачці.

Категорія відпуску

За рецептом.

Виробник

Публічне акціонерне товариство «Науково-виробничий центр «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності

Україна, 03134, м. Київ, вул. Миру, 17.

ИНСТРУКЦИЯ

для медицинского применения лекарственного средства

Меробоцид

(MEROBOCID)

Состав

действующее вещество: меропенем;

1 флакон порошка содержит меропенема (в виде меропенема тригидрата стерильного) 500 мг или 1000 мг;

вспомогательное вещество: натрия карбонат безводный.

Лекарственная форма. Порошок для раствора для инъекций.

Основные физико-химические свойства: порошок белого или белого с желтоватым оттенком цвета, или светло-желтого цвета.

Фармакотерапевтическая группа. Противомикробные средства для системного применения. Карбапенемы. Код АТХ J01D H02.

Фармакологические свойства.

Фармакодинамика. Меробоцид, действующим веществом которого является меропенем, относится к антибиотикам группы карбапенемов для парентерального применения, является относительно стойким к воздействию человеческой дигидропептидазы-1 (DHP-1), поэтому не требует добавления ингибитора DHP-1.

Меропенем оказывает бактерицидное действие путем влияния на синтез стенок бактериальной клетки. Легкость, с которой он проникает в стенки бактериальной клетки, высокий уровень стойкости ко всем сериновым бета-лактамазам и высокое сродство с белками, связывающими пенициллин (PBP), объясняют выраженное бактерицидное действие меропенема против широкого спектра аэробных и анаэробных бактерий. Для 76 % бактерий соотношение

минимальной бактерицидной концентрации (MBC) и минимальной ингибирующей концентрации (MIC) составило 2 или меньше.

Меропенем стабилен в тестах на чувствительность. Тесты *in vitro* показывают, что меропенем действует синергично с различными антибиотиками. Как было продемонстрировано *in vitro* и *in vivo*, меропенем имеет постантибиотический эффект.

На основе фармакокинетики и соотношения клинических и микробиологических результатов относительно диаметра зоны подавления роста и минимальных ингибирующих концентраций (MIC) для микроорганизмов, рекомендуется единый комплекс критериев чувствительности к меропенему.

Таблица 1

Категории	Метод оценки	
	Диаметр зоны (мм)	Критические точки MIC (мг/мл)
Чувствительность	≥ 14	≤ 4
Промежуточный уровень	12 - 13	8
Резистентность	≤ 11	≥ 16

Распространенность приобретенной резистентности может изменяться географически и во времени для отдельных видов, поэтому желательно учитывать местную информацию о резистентности микроорганизмов, особенно при лечении тяжелых инфекций.

Меробоцид активен в отношении:

грамположительных аэробов: Enterococcus faecalis[1]*, Staphylococcus aureus*[2] (метициллин-чувствительный), *Staphylococcus spp.* (метициллин-чувствительные), в том числе *Staphylococcus epidermidis, Streptococcus agalactiae* (группа B), группа *Streptococcus milleri* (*S. anginosus, S. constellatus* и *S. intermedius*), *Streptococcus pneumoniae, Streptococcus pyogenes* (группа A);

грамотрицательных аэробов: Citrobacter freudii, Citrobacter koseri, Enterobacter aerogenes,

Enterobacter cloacae, Escherichia coli, Haemophilus influenzae, Klebsiella oxytoca, Klebsiella pneumoniae, Morganella morganii, Neisseria meningitidis, Proteus mirabilis, Proteus vulgaris, Serratia marcescens;

грамположительных анаэробов: Clostridium perfringens, Peptoniphilus asaccharolyticus, Peptostreptococcus spp. (в том числе *P. micros, P. anaerobius, P. magnus*);

грамотрицательных анаэробов: Bacteroides caccae, группа *Bacteroides fragilis, Prevotella bivi, Prevotella disiens.*

Нижеуказанные виды могут приобрести резистентность:

грамположительные аэробы: Enterococcus faecium[1,3];

грамотрицательные аэробы: Acinetobacter species, Burkholderia cepacia, Pseudomonas aeruginosa.

К воздействию препарата стойкие:

грамотрицательные аэробы: Stenotrophomonas maltophilia, Legionella spp.;

другие микроорганизмы: Chlamydophila pneumoniae, Chlamydophila psittaci, Coxiella burnetii, Mycoplasma pneumoniae.

[1]Виды, которые обнаружили природную промежуточную чувствительность.

[2]Все метициллинрезистентные стафилококки резистентны к меропенему.

[3]Показатель резистентности > 50 % в одной или нескольких странах ЕС.

Фармакокинетика.

После внутривенного введения, в зависимости от дозы (500 мг или 1000 мг) и способа введения (болюсно или капельно), максимальная концентрация препарата в сыворотке крови (C_{max}) составляет 23 мкг/мл, 45 мкг/мл, 49 мкг/мл и 112 мкг/мл соответственно. Связывание меропенема с белками плазмы крови низкое (2 %). Легко проникает в различные ткани и жидкости организма человека (включая спинномозговую), бактерицидные концентрации достигаются через 0,5-1,5 часа после введения. Подвергается незначительной биотрансформации в печени с образованием единственного метаболита (фармакологически неактивного). Период полувыведения препарата ($T_{1/2}$) составляет 1 час. Выводится в основном почками (более 70 % выводится в неизмененном виде). При почечной недостаточности плазменный клиренс меропенема прямо пропорционален степени снижения клиренса креатинина. $T_{1/2}$ у детей в возрасте до 2 лет около 1,5-2,3 часа, при этом отмечают линейную зависимость «концентрация-доза» в диапазоне доз 10-40 мг/кг. У пациентов пожилого возраста клиренс меропенема снижается и коррелирует со снижением клиренса креатинина, связанного с возрастом.

Клиренс меропенема у пациентов с почечной недостаточностью связан с клиренсом креатинина. Поэтому больным с повышенным клиренсом креатинина необходима коррекция дозы препарата. Фармакокинетика меропенема у пациентов с заболеваниями печени не изменяется.

Клинические характеристики.

Показания

Лечение инфекций у взрослых и детей в возрасте от 3 месяцев, таких как:

- пневмония, в том числе негоспитальная и госпитальная пневмонии;
- бронхолегочные инфекции при муковисцидозе;
- осложненные инфекции мочевыводящих путей;
- осложненные интраабдоминальные инфекции;
- инфекции во время родов и послеродовые инфекции;
- осложненные инфекции кожи и мягких тканей;
- острый бактериальный менингит.

Меробоцид можно применять для лечения пациентов с нейтропенией и лихорадкой при подозрении на бактериальную инфекцию.

Необходимо соблюдать официальные рекомендации по антибиотикотерапии и рекомендации по профилактике антибиотикорезистентности.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ препарата.

Повышенная чувствительность к любому другому антибактериальному средству группы карбапенемов.

Тяжелые реакции повышенной чувствительности (например анафилактические реакции, тяжелые реакции со стороны кожи) к любому другому типу бета-лактамного антибактериального средства (например пенициллинов или цефалоспоринов).

***Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий*.**

Исследования по взаимодействию меропенема с отдельно взятыми лекарственными средствами, кроме пробенецида, не проводились.

Потенциальное воздействие меропенема на связывание с белками других препаратов или метаболизм не изучалось. Однако связывание с белками настолько незначительно, что взаимодействия с другими соединениями с учетом этого механизма можно не ожидать.

Пробенецид конкурирует с меропенемом относительно активного канальцевого выведения и, таким образом, подавляет почечную секрецию меропенема, что приводит к увеличению периода полувыведения и повышению концентрации меропенема в плазме крови. Следует проявлять осторожность в случае одновременного применения пробенецида с меропенемом.

При одновременном применении с карбапенемами было зарегистрировано снижение уровня вальпроевой кислоты в крови, которое примерно в течение двух дней составило 60-100 %, поэтому следует избегать такой комбинации.

Одновременное применение антибиотиков с пероральными антикоагулянтами, в т.ч. варфарином, может увеличить антикоагулянтный эффект варфарина. Риск может изменяться в зависимости от основных инфекций, возраста и общего состояния пациента. Поэтому влияние антибактериальных препаратов на повышение уровня МНО (международного нормализованного отношения) оценить трудно. Рекомендуется проводить частый контроль уровня МНО во время и вскоре после одновременного применения антибиотиков с пероральным антикоагулянтом.

Особенности применения

Меробоцид содержит около 2,0 мэкв или 4,0 мэкв натрия на 500 мг или 1000 мг дозы препарата соответственно, что необходимо учитывать при назначении препарата пациентам, находящимся на диете с контролируемым содержанием натрия.

При выборе меропенема для лечения следует принимать во внимание целесообразность применения антибактериального средства группы карбапенемов, учитывая такие факторы, как тяжесть инфекции, распространенность резистентности к другим антибактериальным средствам, а также риск выбора препарата, не активного в отношении бактерий, устойчивых к карбапенемам.

Как и при применении других бета-лактамных антибиотиков, нельзя исключить возможность тяжёлых острых аллергических реакций, в частности анафилактического шока, в т.ч. с летальным исходом, даже если в подробном анамнезе нет соответствующих указаний.

Пациенты, у которых в анамнезе зарегистрированы случаи повышенной чувствительности к карбапенемам, пенициллинам или другим бета-лактамным антибиотикам, могут иметь повышенную чувствительность к меропенему. Перед началом терапии меропенемом следует провести тщательный опрос относительно предыдущих реакций гиперчувствительности к бета-лактамным антибиотикам.

При возникновении тяжелой аллергической реакции применение препарата следует прекратить и принять соответствующие меры.

При применении практически всех антибактериальных препаратов, в т.ч. меропенема, были зарегистрированы случаи антибиотикассоциированного колита, в т.ч. псевдомембранозного колита, степень тяжести которого может варьировать от легкого до представляющего угрозу жизни. Поэтому важно рассматривать возможность такого диагноза у пациентов, у которых во время или после применения меропенема возникла диарея. Следует рассмотреть вопрос о прекращении лечения меропенемом и применении специфического лечения, направленного против *Clostridium difficile*. Не следует назначать лекарственные средства, которые подавляют перистальтику кишечника.

Во время лечения карбапенемами, в том числе меропенемом, редко сообщалось о приступах судорог.

В связи с риском развития гепатотоксичности (например нарушения функции печени с холестазом и цитолизом) во время лечения меропенемом следует тщательно контролировать функцию печени, особенно пациентам с уже существующими заболеваниями печени.

Корректировка дозы препарата не требуется.

Лечение меропенемом может привести к возникновению положительной прямой/непрямой реакции Кумбса.

Одновременное применение меропенема и вальпроевой кислоты/вальпроата натрия не рекомендуется.

Применение в период беременности или кормления грудью.

Данные относительно применения меропенема беременными женщинами отсутствуют или их количество ограничено. Исследования на животных не выявили прямых или опосредованных эффектов репродуктивной токсичности.

В качестве предупредительной меры желательно избегать применения меропенема во время беременности. Неизвестно, проникает ли меропенем в грудное молоко человека. Меропенем определяется в очень низких концентрациях в грудном молоке животных. Учитывая пользу терапии для женщины, необходимо принять решение относительно того, прекратить грудное вскармливание или прекратить лечение меропенемом.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами.

Исследования влияния меропенема на способность управлять транспортными средствами и другими механизмами не проводились.

Способ применения и дозы.

Приведенные ниже таблицы содержат общие рекомендации по дозировке лекарственного средства.

Доза Меробоцида и продолжительность лечения зависят от вида возбудителя болезни, тяжести заболевания и клинического ответа на лечение.

Для лечения некоторых видов инфекций, таких как госпитальные инфекции, вызванные *Pseudomonas aeruginosa* или *Acinetobacter spp.,* целесообразно применение Меробоцида *детям* в дозе до 40 мг/кг 3 раза в сутки, *взрослым и детям* с массой тела более 50 кг в дозе до 2 г 3 раза в сутки.

Таблица 2

Рекомендуемые дозы для взрослых и детей с массой тела более 50 кг

Инфекция	Разовая доза для введения каждые 8 часов
Пневмония, в том числе негоспитальная и госпитальная пневмония	500 мг или 1 г
Бронхолегочные инфекции при муковисцидозе	2 г
Осложненные инфекции мочевыводящих путей	500 мг или 1 г
Осложненные интраабдоминальные инфекции	500 мг или 1 г
Инфекции во время родов 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

Меробоцид обычно следует применять в виде внутривенной инфузии продолжительностью от 15 до 30 минут.

Кроме того, дозы препарата до 1 г можно вводить в виде внутривенной болюсной инъекции в течение приблизительно 5 минут. Данные по безопасности относительно введения взрослым препарата в дозе 2 г в виде внутривенной болюсной инъекции ограничены.

Нарушение функции почек

Таблица 3

Рекомендованные дозы препарата для взрослых и детей с массой тела более 50 кг при клиренсе креатинина менее 51 мл/мин

Клиренс креатинина (мл/мин)	Разовая доза (см. таблицу 1)	Частота
26-50	полная разовая доза	каждые 12 часов
10-25	половина разовой дозы	каждые 12 часов
<10	половина разовой дозы	каждые 24 часа

Информация относительно применения препарата в разовой дозе 2 г данной категории пациентов, откорректированной соответственно с таблицей 2, ограничена.

Меропенем выводится путём гемодиализа и гемофильтрации, поэтому необходимую дозу препарата Меробоцид следует вводить после завершения процедуры гемодиализа.

Рекомендаций относительно дозирования препарата пациентам, которые пребывают на перитонеальном диализе, нет.

Нарушение функции печени

Пациентам с нарушением функции печени коррекция дозы препарата не требуется.

Пациенты пожилого возраста

Пациентам пожилого возраста с нормальной функцией почек или со значениями клиренса креатинина выше 50 мл/мин коррекция дозы не требуется.

Таблица 4

Рекомендованные дозы препарата детям в возрасте от 3 месяцев до 11 лет с массой тела до 50 кг

Инфекция	Разова доза для введения каждые 8 часов
Пневмония, в том числе негоспитальная и госпитальная	10 или 20 мг/кг массы тела
Бронхолегочные инфекции при муковисцидозе	40 мг/кг массы тела
Осложненные инфекции мочевыводящих путей	10 или 20 мг/кг массы тела
Осложненные интраабдоминальные инфекции	10 или 20 мг/кг массы тела
Осложненные инфекции кожи и мягких тканей	10 или 20 мг/кг массы тела
Острый бактериальный менингит	40 мг/кг массы тела
Лечение пациентов с фебрильной нейтропенией	20 мг/кг массы тела

Меробоцид обычно следует применять в виде внутривенной инфузии продолжительностью от 15 до 30 минут. Кроме того, дозы меропенема до 20 мг/кг можно вводить в виде внутривенной болюсной инъекции в течение приблизительно 5 минут. Данные по безопасности относительно введения детям препарата в дозе 40 мг/кг в виде внутривенной болюсной инъекции ограничены.

Опыта применения препарата у детей с нарушением функции почек нет.

Проведение внутривенной болюсной инъекции

Раствор для болюсной инъекции следует готовить путем растворения препарата Меробоцид в воде для инъекций до получения концентрации 50 мг/мл.

Химическая и физическая стабильность приготовленного раствора для болюсной инъекции сохранялась в течение 3 часов при температуре от 15 до 25^{o} С.

Проведение внутривенной инфузии

Раствор для инфузии следует готовить путем растворения препарата Меробоцид в 0,9 % растворе натрия хлорида для инфузий или в 5 % растворе глюкозы (декстрозы) для инфузий до получения концентрации 1-20 мг/мл.

Химическая и физическая стабильность приготовленного раствора для инфузии с использованием 0,9 % раствора натрия хлорида сохраняется в течение 6 часов при температуре от 15 до 25 ^{o}С или в течение 24 часов при температуре 2-8 ^{o}С. Приготовленный раствор, если он был охлажден, следует использовать в течение 2 часов после хранения в холодильнике.

С микробиологической точки зрения препарат необходимо использовать немедленно. Если лекарственное средство сразу же не использовать, за срок и условия его хранения после приготовления отвечает врач.

Приготовленный с 5 % раствором глюкозы (декстрозы) раствор Меробоцида следует использовать в течение 1 часа после приготовления.

Дети.

Препарат применяют детям в возрасте от 3 месяцев.

Передозировка

Передозировка возможна у пациентов с нарушением функции почек, если доза препарата не корректируется.

Нежелательные реакции после передозировки соответствуют указанным ниже побочным реакциям.

Лечение: симптоматическая терапия.

У пациентов с нормальной функцией почек происходит быстрое выведение препарата почками.

Меропенем и его метаболиты выводятся из организма путём гемодиализа.

Побочные реакции

Кровь и лимфатическая система: тромбоцитемия, эозинофилия, тромбоцитопения, лейкопения, нейтропения, агранулоцитоз, гемолитическая анемия, положительная прямая/непрямая реакция Кумбса.

Иммунная система: реакции гиперчувствительности, в т.ч. ангионевротический отек, анафилактические реакции.

Нервная система: головная боль, парестезии, судороги.

Пищеварительный тракт: диарея, рвота, тошнота, боль в животе, колит, ассоциированный с применением антибиотиков, в т.ч. псевдомембранозний колит.

Гепатобилиарная система: повышение уровня трансаминаз, щелочной фосфатазы, лактатдегидрогеназы, билирубина в крови.

Кожа и подкожная клетчатка: сыпь, зуд, крапивница, токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, мультиформная эритема.

Почки и мочевыводящие пути: повышение уровня креатинина, мочевины в крови.

Инфекции и инвазии: оральный и вагинальный кандидоз.

Общие нарушения и реакции в месте введения препарата: воспаление, боль в месте инъекции, тромбофлебит.

Срок годности

2 года. Не применять препарат по истечении срока годности.

Условия хранения

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25° С. Не замораживать. Хранить в недоступном для детей месте.

Каждый флакон предназначен только для однократного использования.

При приготовлении раствора и во время его применения следует использовать стандартные асептические методы работы.

Раствор следует встряхнуть перед использованием.

Любой неиспользованный препарат или отходы необходимо утилизировать в соответствии с местными требованиями.

***Несовместимость*.** Меробоцид не следует смешивать или добавлять к другим лекарственным средствам.

Меробоцид, который будет использоваться для болюсных внутривенных инъекций, следует восстановить в стерильной воде для инъекций.

Меробоцид во флаконах для внутривенных инфузий можно непосредственно восстановить в 0,9 % растворе натрия хлорида или 5 % растворе глюкозы для проведения инфузий.

Упаковка

По 500 мг или 1000 мг порошка во флаконе; по 1 флакону; по 1 флакону в пачке.

Категория отпуска. По рецепту.

Производитель

Публичное акционерное общество «Научно-производственный центр «Борщаговский химико-фармацевтический завод».

Местонахождение производителя и адрес места осуществления его деятельности.

Украина, 03134, г. Киев, ул. Мира, 17.