ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

Меропенем-Кредофарм

Склад

діюча речовина: 1 флакон містить меропенему тригідрат еквівалентно безводному меропенему 125 мг, 250 мг, 500 мг або 1 000 мг;

допоміжні речовини: натрію карбонат.

Лікарська форма

Порошок для розчину для ін'єкцій.

Фармакотерапевтична група

Протимікробні засоби для системного застосування.

- лактамні антибіотики. Карбапенеми. Код АТС J01D H02.

Показання

Меропенем-Кредофарм показаний для лікування інфекцій, спричинених чутливими до меропенему бактеріями:

- пневмонії, включаючи госпітальну;
- інфекції сечовивідних шляхів;
- інтраабдомінальні інфекції;
- гінекологічні інфекції, такі як ендометрит;
- інфекції шкіри та м'яких тканин;
- менінгіт;
- септицемія;
- емпірична терапія при підозрі на бактеріальну інфекцію у дорослих хворих із фебрильною нейтропенією, у якості монотерапії або в комбінації з антивірусними або протигрибковими препаратами.

Доведена ефективність меропенему як при самостійному застосуванні, так і в комбінації з іншими протимікробними засобами, при лікуванні полімікробних інфекцій.

Внутрішньовенне введення меропенему ефективне при застосуванні у пацієнтів з кістозним фіброзом та хронічними інфекціями нижніх дихальних шляхів як монотерапія, або у комбінації з іншими протимікробними засобами.

Протипоказання

Підвищена чутливість до препарату.

Дитячий вік до 3 місяців.

Діти з порушеннями функції печінки та нирок.

Спосіб застосування та дози. *Дорослі*

Дозування та тривалість терапії встановлюють залежно від типу, тяжкості інфекції та стану пацієнта.

Рекомендована добова доза становить:

При лікуванні пневмонії, інфекцій сечовивідних шляхів, гінекологічних інфекцій, таких як ендометрит, інфекцій шкіри та м'яких тканин – 500 мг Меропенему-Кредофарм кожні 8 годин.

При лікуванні госпітальних пневмоній, перитоніту, підозрюваних інфекцій у пацієнтів з нейтропенією, септицемією - 1000 мг Меропенему-Кредофарм кожні 8 годин.

При кістозному фіброзі рекомендована доза становить 2 г кожні 8 годин.

При менінгіті рекомендована доза становить 2 г кожні 8 годин.

Як і у випадку з іншими антибіотиками, слід бути особливо обережними при застосуванні меропенему як монотерапії у тяжкохворих пацієнтів з відомою або підозрюваною інфекцією *Pseudomonas aeruginosa*нижніх дихальних шляхів.

При лікуванні інфекції *Pseudomonas aeruginosa* слід регулярно проводити тест на чутливість.

Пацієнти з нирковою недостатністю

У пацієнтів з кліренсом креатиніну нижче 51 мл/хв дозу слід знизити за зазначеною нижче схемою:

Кліренс креатиніну (мл/хв)	Доза (на основі одиниць доз 500 мг, 1 г, 2 г)	Частота
26 - 50	одна одиниця дози	кожні 12 годин
10 - 25	половина одиниці дози	кожні 12 годин
< 10	половина одиниці дози	кожні 24 годин

Меропенем виводиться за допомогою гемодіалізу; тому якщо необхідне тривале лікування Меропенемом-Кредофарм, разом з гемодіалізом, рекомендовано вводити дозу Меропенему-Кредофарм (залежно від типу та тяжкості інфекції) наприкінці процедури гемодіалізу, щоб відновити терапевтично ефективні плазмові концентрації.

Не існує досвіду застосування Меропенему-Кредофарм у пацієнтів, що перебувають на перитонеальному діалізі.

Пацієнти з печінковою недостатністю

Для пацієнтів з печінковою недостатністю коригування дози не потрібне.

Пацієнти літнього віку

Для пацієнтів літнього віку з нормальною функцією нирок або показниками кліренсу креатиніну вище 50 мл/хв коригування дози не потрібне.

Діти

Для дітей віком від 3 місяців до 12 років рекомендована доза становить 10 - 20 мг/кг маси тіла кожні 8 годин залежно від типу та тяжкості інфекції, чутливості мікроорганізмів та стану пацієнта. У дітей з масою тіла більше 50 кг слід застосовувати дозу для дорослих.

Для дітей віком від 4 років до 18 років з кістозним фіброзом, а також для лікування загострення хронічних інфекцій нижніх дихальних шляхів застосовують дози в межах 25 - 40 мг/кг маси тіла кожні 8 годин. При менінгіті рекомендована доза становить 40 мг/кг маси тіла кожні 8 годин.

Приготування та введення розчину

Струшувати приготований розчин перед застосуванням.

Меропенем-Кредофарм можна вводити внутрішньовенно болюсно протягом приблизно 5 хвилин або внутрішньовенно інфузійно протягом приблизно 15 - 30 хвилин.

Меропенем-Кредофарм для застосування внутрішньовенно болюсно слід розчинити у стерильній воді для ін'єкцій (5 мл води для ін'єкцій для 250 мг меропенему), внаслідок чого отримують концентрацію 50 мг/мл. Приготовлений розчин прозорий та безбарвний або блідо-жовтого кольору.

Меропенем-Кредофарм для внутрішньовенної інфузії можна приготувати за допомогою додавання таких сумісних рідин для інфузій (50 - 200 мл):

0,9 % розчин натрію хлориду;

5 % або 10 % розчин глюкози;

5 % розчин глюкози з 0,02 % натрію бікарбонатом;

5 % розчин глюкози з 0,9 % натрію хлоридом;

5 % розчин глюкози з 0.225 % розчином натрію хлориду;

5 % розчин глюкози з 0,15 % розчином калію хлориду;

2,5 % або 10 % розчин манітолу.

Побічні реакції

Спостерігались лише поодинокі серйозні побічні реакції. Під час проведення клінічних випробувань були виявлені названі нижче побічні реакції:

Загальні розлади та стан в місці введення: реакції у місці ін'єкції, запалення, біль, набряк у місці ін'єкції, оральний і вагінальний кандидоз, флебіт/тромбофлебіт.

З боку шкіри та підшкірної тканини: висипання, свербіж, кропив'янка, надмірне потовиділення, синдром Стівенса-Джонсона, мультиформна еритема, токсичний епідермальний некроліз.

З боку шлунково-кишкового тракту: біль у черевній порожнині, нудота, блювання, діарея, запор, псевдомембранозні коліти, анорексія, метеоризм, кишкова непрохідність, шлунково-кишкова кровотеча, мелена, гемоперитонеум.

З боку імунної системи: ангіоневротичний набряк, прояви анафілаксії.

З боку органів дихання: респіраторні розлади, задишка, апное.

З боку серцево-судинної системи: тахікардія, брадикардія, підвищення або зниження артеріального тиску, інфаркт міокарду, легенева емболія, серцева недостатність, зупинка серця, синкопе.

З боку кровоносної та лімфатичної систем: зворотна тромбоцитемія, еозинофілія, тромбоцитопенія, нейтропенія, лейкопенія, агранулоцитоз, анемія, зниження гемоглобіну, гематокріту. Позитивний прямий або непрямий тест Кумбса може мати місце у деяких хворих. Є дані про часткове зниження часу утворення тромбопластину.

З боку гепатобіліарної системи: зростання рівня печінкових трансаміназ (АЛТ, АСТ), лужної фосфатази і молочної дегідрогенази у сироватці крові, оборотне зростання у сироватці концентрацій білірубіну, холестатична жовтуха, жовтуха, печінкова недостатність.

З боку центральної нервової системи: головний біль, парестезія, судоми, сонливість, безсоння, збудження, знервованість, тривога, марення, збентеження, запаморочення, галюцинації, депресія.

З боку сечостатевої системи: дизурія, ниркова недостатність, підвищення рівня креатиніну і азоту сечовини в крові, гематурія.

Інші: носова кровотеча, біль, абдомінальний біль, біль у грудній клітині, біль у спині, сепсис, шок, лихоманка, ілеус, периферичні набряки, гіпоксія.

Передозування

Передозування під час лікування спостерігалось частіше у пацієнтів з нирковими розладами. Можливе посилення побічних ефектів з боку шлунково-кишкового тракту, периферійної і центральної нервової системи, з боку системи кровотворення, алергічні і шкірні реакції. Лікування передозування повинно бути симптоматичним. Препарат швидко виводиться нирками. У пацієнтів з порушеннями функції нирок можливе виведення меропенему і продуктів його розпаду шляхом гемодіалізу.

Застосування у період вагітності або годування груддю

Безпека застосування Меропенему-Кредофарм у жінок в період вагітності не була вивчена. Меропенем не слід застосовувати в період вагітності, за виключенням випадків, коли очікувана користь для матері перевищує потенційний ризик для плода.

У кожному випадку препарат слід застосовувати під безпосереднім наглядом лікаря.

На період лікування Меропенемом-Кредофарм слід припинити годування груддю.

Діти

Препарат не застосовують дітям віком до 3 місяців та дітям з порушеннями функції печінки і нирок.

Досвід застосування у дітей з нейтропенією або первинним чи вторинним імунодефіцитом відсутній.

Особливості застосування

Існує перехресна алергенність між іншими карбапенемами та бета-лактамними антибіотиками, пеніцилінами та цефалоспоринами. Перед початком терапії меропенемом слід провести ретельне опитування щодо попередніх реакцій гіперчутливості на бета-лактамні антибіотики та застосовувати препарат з обережністю у пацієнтів з такими випадками в анамнезі. При виникненні алергічної реакції на меропенем застосування препарату слід припинити та вдатися до відповідних заходів.

У разі призначення Меропенему-Кредофарм пацієнтам із захворюваннями печінки необхідно ретельно контролювати рівні трансаміназ і білірубіну.

Як і в разі застосування інших антибіотиків, може мати місце виникнення резистентності мікроорганізмів. Тому необхідне ретельне спостереження за кожним пацієнтом.

Не рекомендується лікування інфекцій, викликаних стафілококами, стійкими до метициліну.

Псевдомембранозний коліт спостерігався при застосуванні практично всіх антибіотиків, причому за ступенем складності він може коливатися від легкого до небезпечного для життя. Отже,

необхідно обережно призначати антибіотики пацієнтам зі скаргами на біль у шлунково-кишковому тракті, особливо зі скаргами на коліт. Необхідно враховувати можливість виникнення псевдомембранозного коліту у разі, якщо у пацієнта, що приймає антибіотик, виникає діарея.

Як і при застосуванні інших антибіотиків, необхідна обережність при застосуванні меропенему як монотерапії у тяжкохворих зі встановленою чи підозрюваною інфекцією нижніх дихальних шляхів *Pseudomonas aeruginosa.*

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами

Немає даних, що Меропенем-Кредофарм може впливати на здатність керувати автотранспортом чи працювати з технікою.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій

Необхідно дотримуватись обережності при одночасному введенні Меропенему-Кредофарм з потенційно нефротоксичними ліками. Пробенецид конкурує з меропенемом щодо тубулярного виведення і, отже, збільшує ренальну секрецію з одночасним ефектом збільшення періоду напіврозпаду і концентрації у плазмі меропенему. Оскільки сила і тривалість дії Меропенему-Кредофарм, дозованого без пробенециду, ідентичні, не рекомендується спільне введення пробенециду і Меропенему-Кредофарм. Меропенем-Кредофарм може зменшити рівень вальпроїєвої кислоти в сироватці.

Фармакологічні властивості

Фармакодинаміка.

Меропенем-Кредофарм ефективний як у монотерапії, так і в комбінації з іншими антимікробними засобами при лікуванні змішаних інфекцій.

Меропенем – антибіотик класу карбапенемів для парентерального застосування, стійкий до білків дегідропептидази-1 людини. Меропенем чинить бактерицидну дію за рахунок впливу на синтез клітинної стінки бактерій. Легкість, з якою меропенем проникає через клітинну стінку бактерії, високий рівень стабільності до більшості b-лактамаз, і значна афінність до білків, що зв'язують пеніцилін (PBSs), пояснюють потужну бактерицидну дію меропенему відносно широкого спектра аеробних і анаеробних бактерій. Бактерицидні концентрації зазвичай такі ж, як і мінімальні інгібуючі концентрації. Меропенем стабільний у тестах визначення чутливості і ці тести можуть виконуватися при нормальних рутинних умовах. Тести *in vitro* показують, що меропенем діє синергічно з різноманітними антибіотиками.

Було показано *in vitro* і *in vivo*, що меропенем має постантибіотичний ефект.

Антибактеріальний спектр меропенему, що визначається *in vitro*, включає більшість клінічно значущих грампозитивних і грамнегативних, аеробних і анаеробних видів бактерій, а саме:

Грампозитивні бактерії:

Bacillus spp., Corynebacterium diphtheriae, Enterococcus liquifaciens, Enterococcus avium, Listeria monocytogenes, Lactobacillus spp., Nocardia asteroides, Staphylococcus aureus (пеніциліназонегативні і позитивні), стафілокок-коагулаза-негативні; включаючи, *Staphylococcus saprophyticus, Staphylococcus capitis, Staphylococcus cohnii, Staphylococcus xylosus, Staphylococcus warneri, Staphylococcus hominis, Staphylococcus simulans, Staphylococcus intermedius, Staphylococcus sciuri, Staphylococcus lugdunensis, Streptococcus pneumoniae* (чутливі і стійкі до пеніциліну), *Streptococcus agalactiae, Streptococcus pyogenes, Streptococcus equi, Streptococcus bovis, Streptococcus mitis,Streptococcus sanguis, Streptococcus viridans, Streptococcus salivarius, Streptococcus morbillorum,* стрептококи групи G, стрептококи групи F, Rhodococcus equi.

Грамнегативні бактерії:

Achromobacter xylosoxidans, Acinetobacter anitratus, Acinetobacter lwoffii, Acinetobacter baumannii, Aeromonas hydrophila, Aeromonas sorbria, Aeromonas caviae, Alcaligenes faecalis, Bordetella bronchiseptica, Brucella melitensis, Campylobacter coli, Camylobacter jejuni, Citrobacter freundii, Citrobacter diversus, Citrobacter koseri, Citrobacter amalonaticus, Enterobacter aerogenes, Enterobacter agglomerans, Enterobacter cloacae. Enterobacter sakazakii, Escherichia coli, Escherichia hermannii, Gardnerella vaginalis, Haemophilis influenzae (включаючи позитивні до b-лактамази і ампіцилінрезистентні штами), *Haemophilus parainfluenzae, Haemophilus ducreyi, Helicobacter pylori, Neisseria meningitidis, Neisseria gonorrhoeae*(включаючи позитивні до b-лактамази і стійкі до пеніциліну і спектиноміцину штами), *Hafnia alvei, Klebsiella pneumoniae, Klebsiella aerogenes, Klebsiella ozaenae, Klebsiella oxytoca, Moraxella. (Branhamella) catarrhalis, Morganella morganii, Proteus mirabilis, Proteus vulgaris, Proteus penneri, Providencia rettgeri, Providencia stuartii, Providencia alcalifaciens, Pasteurella multocida, Plesiomonas shigelloides, Pseudomonas aeruginosa, Pseudomonas putida, Pseudomonas alcaligenes, Burkholderia (Pseudomonas) cepacia, Pseudomonas fluorescens, Pseudomonas stutzeri, Pseudomonas pseudomallei, Pseudomonas acidovorans, Salmonella* spp.,включаючи, *Salmonella enteridis/typhi Serratia marcescens, Serratia liquifaciens, Serratia rubidaea, Shigella sonnei, Shigella flexneri, Shigella boydii, Shigella dysenteriae, Vibrio cholerae, Vibrio parahaemolyticus, Vibrio vulnificus, Yersinia enterocolitica.*

Анаеробні бактерії

Actinomyces adontolyticus, Actinomyces meyeri, Bacteroides-Prevotella-Porphyromonas spp.*, Bacteroides fragilis, Bacteroides vulgatus, Bacteroides vorabilis, Bacteroides pneumosintes, Bacteroides coagulans, Bacteroides uniformis, Bacteroides distasonis. Bacteroides ovatus, Bacteroides thetaiotaomicron, Bacteroides eggerthii, Bacteroides capsillosis, Bacteroides buccalis, Bacteroides corporis, Bacteroides gracilis, Prevotella melaninogenica, Prevotella intermedia, Prevotella bivia, Prevotella splanchnicus, Prevotella oralis, Prevotella disiens, Prevotella rumenicola, Prevotella ureolyticus, Prevotella oris, Prevotella buccae, Prevotella denticola, Bacteroides levii, Porphyromonas asaccharoytica, Bifidobacterium* spp.*, Bilophila wadsworthia, Clostridium perfringens, Clostridium bifermentans, Clostridium ramosum, Clostridium sporogenes, Clostridium cadaveris, Clostridium sordellii, Clostridium butyricum, Clostridium clostridiiformis, Clostridium innocuum, Clostridium subterminale, Clostridium tertium, Eubacterium lentum, Eubacterium aerofaciens, Fusobacterium mortiferum, Fusobacterium necrophorum, Fusobacterium nucleatum, Fusobacterium varium, Mobiluncus curtisii, Mobiluncus mulieris, Peptostreptococcus anaerobius, Peptostreptococcus micros, Peptostreptococcus saccharolyticus, Peptococcus saccharolyticus, Peptostreptococcus asaccharolyticus, Peptostreptococcus magnus, Peptostreptococcus prevotii, Propionibacterium acnes, Propionibacterium avidum, Propionibacterium granulosum.*

Xanthomonas maltophilia, Enterococcus faecium і метицилінрезистентні стафілококи виявилися стійкими до меропенему.

Фармакокінетика. Внутрішньовенне вливання протягом 30 хвилин однієї дози меропенему здоровим добровольцям призводить до пікової концентрації у плазмі, що дорівнює приблизно 11 мкг/мл для дози 250 мг, 23 мкг/мл для дози 500 мг і 49 мкг/мл для дози 1 г.

Однак, немає абсолютної фармакокінетичної пропорційної залежності між введеною дозою та максимальною концентрацією або площею під кривою. Більше того, спостерігалося зменшення плазмового кліренсу з 287 до 205 л/хв при підвищенні доз від 250 мг до 2 г.

Внутрішньовенна болюсна ін'єкція протягом 5 хвилин однієї дози меропенему здоровим добровольцям призводить до пікової концентрації в плазмі рівної приблизно 52 мкг/мл для дози 500 мг і 112 мкг/мл для дози 1 г.

Через 6 годин після внутрішньовенного введення препарату 500 мг рівень меропенему в плазмі знижується до 1 мкг/мл і менше. При введенні багаторазових доз з інтервалом у 8 годин у пацієнтів з нормальною функцією нирок кумуляції меропенему не відбувається.

У пацієнтів з нормальною функцією нирок, період напіввиведення становить приблизно 1 годину. Зв'язування з білками плазми становить приблизно 2%.

Приблизно 70% внутрішньовенної дози виводиться з сечею у незміненому стані протягом 12 годин, після чого подальша екскреція з сечею незначна. Концентрація меропенему в сечі, що перевищує 10 мкг/мл, підтримується протягом 5 годин після введення дози 500 мг. При режимах введення 500 мг кожні 8 годин або 1 г кожні 6 годин не спостерігалося кумуляції меропенему в плазмі і сечі. Єдиний метаболіт меропенему мікробіологічно неактивний. Меропенем добре проникає у більшість рідин і тканин організму, в тому числі в цереброспінальну рідину хворих на бактеріальний менінгіт, досягаючи концентрації, що перевищує необхідну для пригнічення більшості бактерій.

Дослідження у дітей показали, що фармакокінетика меропенему у дітей така сама, як і у дорослих. Період напіввиведення меропенему у дітей до 2 років приблизно 1,5 - 2,3 години, спостерігається лінійна фармакокінетика в діапазоні доз 10 - 40 мг/кг.

Дослідження фармакокінетики у хворих з нирковою недостатністю показали, що кліренс меропенему корелює з кліренсом креатиніну. У таких хворих необхідне коригування дози.

Дослідження фармакокінетики у літніх пацієнтів показали зниження кліренсу меропенему, що корелювало зі зниженням кліренсу креатиніну, пов'язаним з віком.

Дослідження фармакокінетики у пацієнтів із захворюваннями печінки показали, що захворювання печінки не впливають на фармакокінетику меропенему.

Основні фізико-хімічні властивості

білий або злегка жовтуватий порошок.

Несумісність

Препарат не можна змішувати в одному шприці з іншими лікарськими засобами. Для розчинення Меропенему-Кредофарм слід застосовувати тільки ті розчинники, що зазначені в розділі «Спосіб застосування та дози».

Термін придатності

2 роки.

Умови зберігання

Меропенем-Кредофарм необхідно зберігати у захищеному від світла місці при температурі не вище 30 ^{o}C. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Рекомендується, щоб щойно приготовані розчини Меропенему-Кредофарм негайно використовувались для
внутрішньовенних ін’єкцій або внутрішньовенного вливання. Разом з тим, приготовлені розчини Меропенему-Кредофарм зберігають достатню придатність при кімнатній температурі (до 25 ^{o}C) або при охолоджуванні (4 ^{o}C). Дані стосовно умов та терміну зберігання розчинів меропенему показано в таблиці:

Розчинник	**Час зберігання (год.) при температурі до**	
	25 ^{o}C	**4 ^{o}C**
Флакон, розведений водою для ін’єкцій	8	48

Розчини (1-20 мг/мл) приготовлені з:		
0,9 % хлориду натрію	8	48
5 % глюкози	3	14
5 % глюкози і 0,225 % хлориду натрію	3	14
5 % глюкози і 0,9 % хлориду натрію	3	14
5 % глюкози і 0,15 % хлориду калію	3	14
2,5 % або 10 % розчин маніту для в/в вливань	3	14
10 % глюкози	2	8
5 % розчин глюкози і 0,02% бікарбонату натрію для внутрішньовенних ін'єкцій	2	8

Розчини Меропенему-Кредофарм не можна заморожувати. Струсніть отриманий розчин перед введенням. Всі флакони тільки для одноразового використання.

Стандартні асептичні засоби повинні використовуватися під час приготування і введення.

Упаковка

Порошок у флаконі; 1 або 10 флаконів у картонній коробці.

Категорія відпуску

За рецептом.

Виробник

Венус Ремедіс Лімітед (Venus Remedies Limited).

Місцезнаходження

Unit II: Хілл Топ Індустріал Естейт, Вілладж Батолі Калан, Неар Джармаджрі Експорт Промоушн Парк, Бадді (Х.П.) Індія, 0000-000, Індія (Unit II: Hill Top Industrial Estate,Village Bhatoli Kalan, Near Jharmajri Export Promotion Park, Baddi (H.P.) India, 0000-000, India).