

ВЕГАПЕНЕМ

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА

Торговое название

Вегапенем

Международное непатентованное название

Меропенем

Лекарственная форма

Порошок для приготовления раствора для инъекций или инфузий, 500 мг, 1000 мг

Состав

Один флакон содержит активное вещество – меропенема тригидрат 570.00 мг и 1140.00 мг (эквивалентно меропенему 500.00 мг и 1000.00 мг) вспомогательное вещество – натрия карбонат.

Описание

Порошок белого или светло-желтого цвета.

Фармакотерапевтическая группа

Антибактериальные препараты для системного использования. Бета-лактамы антибактериальные препараты прочие. Карбапенемы. Меропенем.

Код АТХ J01DH02

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

Средний период полувыведения составляет примерно 1 час; средний объем распределения составляет около 0,25 л/кг (11–27 л), а средний клиренс составляет 287 мл/мин при дозе 250 мг и снижается до 205 мл/мин при дозе 2 г. Дозы 500, 1000 мг, вводимые в течение 30 мин, приводят к средним значениям C_{max} составляющим в среднем 23, 49 мг/мл соответственно, что соответствует значениям АUC 39,3; 62,3 мкг·ч/мл. После инфузии меропенема в течение 5 мин в дозах 500 и 1000 мг, значения C_{max} составляют 52 и 112 мкг/мл соответственно. Когда многократные дозы вводили с 8-часовым интервалом пациентам с нормальной функцией почек, кумуляции меропенема не отмечалось.

Распределение: Меропенем связывается с белками плазмы примерно на 2%, уровень связывания не зависит от его концентрации в крови. Меропенем хорошо проникает в некоторые жидкости и ткани организма: включая легкие, бронхиальный секрет, желчь, спинномозговую жидкость, ткани половых органов, кожу, фасции, мышцы и перитонеальный экссудат.

Метаболизм: Меропенем метаболизируется путем гидролиза β-лактомного кольца с образованием микробиологически неактивного метаболита. В отличие от имипенема, меропенем в условиях *in vitro* продемонстрировал низкую чувствительность к гидролизу под действием дегидропептидазы-1 (ДГП-1) человека и не требует дополнительного введения ингибитора ДГП-1.

Выведение: Меропенем выводится главным образом в неизменном виде почками, около 70% дозы (50 - 75%) выводится в неизменном виде в течение первых 12 часов. Еще 28% выводится в виде неактивного метаболита. На выведение с содержимым кишечника приходится лишь около 2% от введенной дозы. Определение почечного клиренса и эффекта пробенецида показывает, что меропенем подвергается как фильтрации, так и канальцевой секреции.

Почечная недостаточность: При почечной недостаточности, отмечается повышение АUC плазмы крови и более длительный период полувыведения меропенема. АUC увеличивается примерно в 2,4 раза у пациентов с умеренным нарушением функции почек (клиренс креатинина 33-74 мл/мин), в 5 раз при тяжелом нарушении (клиренс креатинина 4-23 мл/мин) и в 10 раз, у пациентов, находящихся на гемодиализе (клиренс креатинина <2 мл / мин) в сравнении со здоровыми пациентами (клиренс креатинина> 80 мл / мин). У пациентов с нарушением функции почек, АUC микробиологически неактивного метаболита, также значительно повышен. Пациентам с умеренной и тяжелой почечной недостаточностью рекомендуется проведение корректировки дозы. Меропенем выводится с помощью гемодиализа, клиренс во время гемодиализа примерно в 4 раза выше, чем у больных снурией.

Печеночная недостаточность: Исследование, проведенное с участием больных с алкогольным циррозом печени, не показывает никакого влияния заболевания печени на фармакокинетику меропенема после введения повторных доз.

Пожилые пациенты: Фармакокинетика у здоровых пациентов пожилого возраста (65-80 лет) снижение плазменного клиренса, который взаимосвязан с возрастным снижением креатининового клиренса, а также небольшими сокращениями не почечного клиренса.

Пациентам пожилого возраста не требуется корректировка дозы меропенема, за исключением случаев с умеренной и тяжелой почечной недостаточностью.

Дети: фармакокинетика у младенцев и детей с инфекцией при применении доз 10, 20 и 40 мг/кг, показала значения C_{max} приближающиеся к тем, которые определялись у взрослых при дозе 500, 1000 и 2000 мг, соответственно. Сравнительная фармакокинетика выявила, что взаимосвязь между дозами и периодами полувыведения, наблюдавшаяся у взрослых, аналогична данным полученным во всех группах у детей, за исключением самых маленьких детей (<6 месяцев Т1/2 составил 1,6 часа). Средний клиренс меропенема 5,8 мл/мин/кг (<6-12 лет), 6,2 мл/мин/кг (<2-5 лет), 5,3 мл / мин/кг (<6-23 месяцев) и 4,3 мл/мин/кг (<2-5 месяцев). Примерно 60% дозы меропенема выводится с мочой в течение 12 часов, еще 12% выводится в виде метаболита. Концентрация меропенема в спинномозговой жидкости у детей с менингитом составляет примерно 20% от имеющегося уровня в сыворотке крови, хотя существует значительная межиндивидуальная вариабельность. Фармакокинетика меропенема у новорожденных детей, требующих антибактериального лечения, показала большой клиренс у новорожденных с выраженной зависимостью от гестационного возраста. Средний период полувыведения составил 2,9 часа.

Фармакодинамика

Вегапенем оказывает бактерицидное действие за счет угнетения бактериального синтеза клеточной стенки грамположительных и грамотрицательных бактерий, посредством связывания с пенициллин-связывающими белками (ПСБ).

Подобно другим бета-лактамам антибактериальным препаратам, эффективность препарата зависит от уровня превышения минимальной подавляющей концентрации (МПК) меропенема.

Механизм резистентности: устойчивости бактерий к меропенему может развиться в результате: 1) уменьшения проницаемости внешней мембраны грамотрицательных бактерий (из-за умения образования пор), 2) за счет снижения сроства мишени к пенициллин-связывающим белкам, 3) из-за повышения активности компонентов выводящего насоса, и 4) выработки бета-лактамаз, которые гидролизуют карбапенемы.

Не выявлена перекрестная резистентность между меропенемом и классами хинолонов, аминогликозидов, макролидов и тетрациклинов. Тем не менее, бактерии могут проявлять устойчивость к более чем одному классу антибактериальных препаратов, когда включается механизм непроницаемости и/или отток посредством насоса (ов).

Чувствительные к меропенему штаммы возбудителей

Грамположительные аэробы:

Enterococcus faecalis (E. faecalis может иметь промежуточную чувствительность), *Staphylococcus aureus* (только метициллин-чувствительные штаммы- метициллин-резистентные стафилококки, устойчивы к меропенему), *Staphylococcus*, включая *Staphylococcus epidermidis* (только метициллин-чувствительные штаммы – метициллин- резистентные стафилококки, устойчивы к меропенему), *Streptococcus agalactiae* (стрептококки группы В), *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* (стрептококки группы А).

Грамотрицательные аэробы:

Citrobacter freundii, *Citrobacter koseri*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Morganella morganii*, *Neisseria meningitidis*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Serratia marcescens*.

Анаэробные грамположительные бактерии:

Clostridium perfringens, *Peptoniphilus asaccharolyticus*, *Peptostreptococcus species* (в том числе P. micros, P. anaerobius, P. magnus).

Анаэробные грамотрицательные бактерии

Bacteroides caccae, *Bacteroides fragilis*, *Prevotella bivia*, *Prevotella disiens*.

Виды возбудителей, у которых может развиться приобретенная резистентность

Грамположительные аэробы:

Enterococcus faecium.

Грамотрицательные аэробы

Acinetobacter spp., *Burkholderia cepacia*, *Pseudomonas aeruginosa*.

Изначально резистентные микроорганизмы

Грамотрицательные аэробы:

Stenotrophomonas maltophilia, *Legionella spp.*

Другие изначально резистентные микроорганизмы *Chlamydia pneumoniae*, *Chlamydia psittaci*, *Coxiella burnetii*, *Mycoplasma Pneumoniae*.

Распространенность приобретенной устойчивости для отдельных видов может варьировать географически и во времени, поэтому желательно иметь местную информацию о резистентности, особенно при лечении тяжелых инфекций.

Показания к применению

Вегапенем показан для лечения нижеперечисленных заболеваний у взрослых и детей старше 3-х месяцев:

- тяжелая пневмония, в том числе госпитальная
- бронхолегочные заболевания на фоне муковисцидоза
- осложненные инфекции мочевыводящих путей
- осложненные интраабдоминальные инфекции
- интранатальные и послеродовые инфекции
- осложненные инфекции кожи и мягких тканей
- острый бактериальный менингит

Вегапенем может применяться для лечения пациентов с нейтропенией и лихорадкой, которая может быть вызвана бактериальной инфекцией. Следует обратить внимание на действующие рекомендации по применению антибактериальных препаратов.

Способ применения и дозы

При назначении препарата Вегапенем, доза и продолжительность лечения зависит от вида инфекции, ее тяжести и клинического ответа на лечение.

Общие рекомендации по дозировке приведены в таблице ниже.

При лечении некоторых видов инфекций, таких как внутрибольничные инфекции, вызванные *Pseudomonas aeruginosa* или *Acinetobacter*, может быть показана дозировка для взрослых и подростков до 2 г три раза в день, а для детей до 40 мг/кг три раза в день.

Взрослые и подростки

Забоевание	Дозировка препарата Вегапенем, вводимая через каждые 8 часов
Пневмония, включая внебольничную и госпитальную пневмонию	500 мг или 1 г
Бронхолегочные инфекции на фоне муковисцидоза	2 г
Осложненные инфекции мочевыводящих путей	500 мг или 1 г
Осложненные внутрибрюшные 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
Лихорадящие пациенты с нейтропенией	1 г

Вегапенем вводится обычно путем внутривенной инфузии, длительностью 15 - 30 минут. Препарата Вегапенем в дозе до 1 г можно ввести в виде внутривенной струйной инъекции, вводить необходимо в течение 5 минут. Имеются ограниченные данные по безопасности внутривенного струйного введения взрослым пациентам препарата Вегапенем в дозе 2 г.

Почечная недостаточность: при подборе доз, необходимо учитывать особенности лечения больных с почечной недостаточностью. У взрослых и подростков, при уменьшении клиренса креатинина (КК), менее 51 мл/мин, дозу препарата Вегапенем необходимо корректировать. Существует очень ограниченные данные, подтверждающие возможность применение этих корректировок дозы для разовой дозы 2 г.

Клиренс креатинина (мл/мин)	Рассчитанная доза (на «единицу» дозы от 500 мг до 1 - 2 г, см таблицу выше)	Частота введения
26 - 50	Одна, рекомендованная доза	Каждые 12 часов
10 - 25	Половина, рекомендуемой дозы	Каждые 12 часов
<10	Половина, рекомендуемой дозы	Каждые 24 часа

Вегапенем выводится при гемодиализе и гемофильтрации.

Рекомендуемая доза должна быть введена сразу после завершения сеанса гемодиализа.

Печеночная недостаточность: пациентам с печеночной недостаточностью, корректировка дозы не требуется.

Пациенты пожилого возраста: не требуется корректировка дозы для пожилых людей с нормальной функцией почек или КК выше 50 мл / мин.

Дети

Дети до 3-месячного возраста: оптимальный режим дозирования и безопасность и эффективность применения препарата Вегапенем у детей до 3-месячного возраста не установлены. Ограниченные данные фармакокинетики позволяют предположить, что дозировка 20 мг/кг через каждые 8 часов может быть подходящим режимом для данной категории пациентов.

Дети в возрасте от 3 месяцев до 11 лет (с массой тела до 50 кг): рекомендуемый режим дозирования приведен в таблице, ниже.

Забоевание	Доза должна вводиться через каждые 8 часов
Пневмония, включая внебольничную и госпитальную пневмонию	10 - 20 мг/кг
Бронхолегочные инфекции на фоне муковисцидоза	40 мг/кг
Осложненные инфекции мочевыводящих путей	10 - 20 мг/кг
Осложненные внутрибрюшные инфекции	10 - 20 мг/кг
Осложненные инфекции кожи и мягких тканей	10 - 20 мг/кг
Острый бактериальный менингит	40 мг/кг
Лихорадящие пациенты с нейтропенией	20 мг / кг

Дети массой тела более 50 кг: назначается доза, рекомендованная для взрослых пациентов. Не имеется опыта применения препарата у детей с нарушенным функцией почек.

Вегапенем обычно вводится путем внутривенной инфузии в течение 15- 30 минут. Дозы до 20 мг/кг могут быть введены путем внутривенной струйной инъекции в течение 5 минут. Имеются ограниченные данные по безопасности внутривенного струйного введения детям с дозой 40 мг/кг.

Разведение препарата: Вегапенем может вводиться в виде внутривенной струйной инъекции в течение не менее 5 мин, либо в виде внутривенной инфузии в течение 15 - 30 мин. Для разведения необходимо использовать подходящие стерильные инфузионные растворы.

Вегапенем для внутривенных струйных инъекций следует разводить стерильной водой для инъекций (10 мл на 500 мг препарата), в этом случае концентрация препарата составляет около 50 мг/мл. Существуют ограниченные данные по безопасности струйного введения взрослым пациентам препарата в дозе 2 г и детям в дозе 40 мг/кг. Вегапенем для внутривенных инфузий может быть разведен совместимым инфузионным раствором в количестве 50 мг/мл. Вегапенем не должен смешиваться или добавляться к другим препаратам.

Вегапенем совместим со следующими инфузионными растворами:

0,9% раствор натрия хлорида, 5% или 10% раствор глюкозы (декстрозы), 2,5% или 10% раствор маннита.

При разведении препарата Вегапенем следует соблюдать стандартный режим антисептики. Перед употреблением разведенный раствор необходимо встряхнуть. Каждый флакон предназначен только для однократного применения. Для внутривенных инъекций и инфузий рекомендуется применять свежеприготовленный раствор препарата Вегапенем. Неиспользованный препарат или отходы препарата должны быть утилизированы в соответствии с местными требованиями.

Побочные действия

Наиболее часто встречаются побочные реакции, связанные с меропенемом были диарея (2,3%), сыпь (1,4%), тошнота/рвота (1,4%) и воспаление в месте введения (1,1%). Наиболее часто сообщаемыми лабораторными побочными реакциями, связанными с меропенемом были тромбоцитоз (1,6%) и увеличение печеночных ферментов (1,5-4,3%).

В таблице ниже перечислены все побочные реакции класс системы органов и частоты: очень часто (≥ 1/10); часто (≥ 1/10 до <1/10); нечасто (≥ 1/1000 до <1/100); редко (≥ 1/10000 до <1/1000); очень редко (<1/10000) и не известно (не может быть оценена по имеющимся данным). Внутри каждой частотной группировки, представлены нежелательные эффекты для уменьшения серьезности.

Часто:

- тромбоцитемия
- головная боль
- тошнота, рвота, диарея, боль в животе
- повышение концентрации аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, щелочной фосфатазы, лактатдегидрогеназы
- сыпь, зуд
- воспаление и боль

Нечасто:

- каandidоз полости рта и вагинальный кандидоз
- эозинофилия, тромбоцитопения, лейкопения, нейтропения, агранулоцитоз, гемолитическая анемия
- отек Квинке, анафилаксия
- парестезия
- повышение концентрации билирубина в сыворотке крови
- крапивница токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, мультиформная эритема
- псевдомембранозный колит
- повышение креатинина, мочевины крови
- тромбофлебит и боль в месте инъекции

Редко:

- судороги

Противопоказания

- гиперчувствительность к меропенему и другим компонентам препарата, в том числе к другим карбапенемам в анамнезе
- гиперчувствительность к любым антибиотикам группы карбапенемов
- тяжелая гиперчувствительность (например, анафилактические реакции, серьезные кожные реакции) к любому другому виду бета-лактамов антибактериальных препаратов (например, пенициллинам и цефалоспорином)
- детский возраст до 3 месяцев (отсутствуют данные по безопасности и эффективности).

Лекарственные взаимодействия

Пробенецид: пробенецид конкурирует за активную канальцевую секрецию, угнетая почечную экскрецию и вызывая удлинение периода полувыведения и повышение концентрации меропенема в плазме крови. Требуется осторожность, если пробенецид применяется одновременно с препаратом Вегапенем.

Белки крови: не изучалось возможное влияние меропенема на связь других препаратов с белками или их метаболизм, но степень связывания меропенема с белками настолько низкая, что ни одно из этих взаимодействий с другими препаратами на основе данного механизма, не ожидается.

Вальпроевая кислота: меропенем может в течение двух дней с 60-100% уменьшить уровень вальпроевой кислоты в сыворотке крови. В связи с быстрым началом и выраженной степенью снижения, одновременное применение вальпроевой кислоты/вальпроата натрия с карбапенемами откорректировать невозможно, поэтому эти взаимодействия следует избегать.

Пероральные антикоагулянты: одновременное применение антибиотиков с варфарином, может усилить антикоагулянтный эффект варфарина. Поступало много сообщений о повышении антикоагулянтного эффекта пероральных антикоагулянтов, в том числе варфарина у пациентов, которые одновременно получали антибактериальные препараты. Риск может изменяться в зависимости от базовой инфекции, возраста и общего состояния пациента, поэтому влияние антибиотика на повышение международного нормализованного отношения (МНО) трудно оценить. Для уменьшения риска, рекомендуется, частый контроль МНО во время и после одновременного применения препарата Вегапенем с пероральным антикоагулянтом.

Особые указания

При выборе препарата Вегапенем для лечения конкретного пациента следует принимать во внимание, целесообразность применения антибактериального препарата группы карбапенемов на основе таких факторов, как тяжесть инфекции, распространенность резистентности к другим подобным антибактериальным препаратам, и риск применения при карбапенем-резистентном возбудителе, устойчивых к *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter spp.*

Реакции гиперчувствительности: как и при применении всех бета-лактамов антибиотиков, поступали сообщения о серьезных реакциях гиперчувствительности (иногда со смертельным исходом). Пациенты, имеющие в анамнезе гиперчувствительность к карбапенему, пенициллину или к другим бета-лактамам антибиотикам, могут быть чувствительны и к меропенему. До начала терапии препаратом Вегапенем, необходимо провести тщательный сбор анамнеза в отношении предыдущих реакций гиперчувствительности к бета-лактамам антибиотикам. При развитии сильной аллергической реакции, нужно прекратить применение лекарственного препарата и принять необходимые меры.

Псевдомембранозный колит: при приеме почти всех антибактериальных препаратов, в том числе меропенема, был зарегистрирован, связанный с приемом антибиотика колит и псевдомембранозный колит, который может варьироваться по степени выраженности от легкой до угрожающей для жизни формы. Очень важно иметь в виду этот диагноз у больных, которые обращаются с диареей во время или после введения препарата Вегапенем. В этих случаях, следует рассмотреть вопрос прекращения терапии препаратом Вегапенем и проведения специфического лечения против *Clostridium difficile*. При таких состояниях, не следует назначать лекарственные препараты, подавляющих перистальтику кишечника. Это заболевание очень редко отмечалось во время лечения карбапенемами, в том числе меропенемом.

Токсическое поражение печени: в связи с риском развития токсического поражения печени (нарушение функции печени с холестазом и цитоллизом), следует тщательно контролировать функцию печени в период лечения препаратом Вегапенем.

Применение у больных с печеночной недостаточностью: у больных с заболеваниями печени, необходимо контролировать функцию печени в период лечения препаратом Вегапенем, необходимость в корректировке дозы отсутствует. Во время лечения препаратом Вегапенем может отмечаться положительная реакция при проведении прямой или не прямой пробы Кумбса.

Вальпроевая кислота/натрия вальпроат: не рекомендуется одновременное применение препарата Вегапенем и вальпроевой кислоты/натрия вальпроата.

Содержание натрия: Вегапенем содержит натрий. Вегапенем 500 мг содержит в одной дозе около 2,0 мэкв натрия, в дозе 1000 мг содержится около 4,0 мэкв натрия. Это следует принимать во внимание пациентам, находящимся на контролируемой натриевой диете.

Применение в педиатрии: препарат Вегапенем может применяться у детей старше 3-х месяцев. На основе имеющихся ограниченных данных, не имеется доказательств повышенного риска развития неблагоприятных побочных эффектов у детей. Все полученные сообщения о побочных эффектах, касались только взрослого населения.

Беременность и период лактации: имеются ограниченные данные о применении меропенема у беременных женщин. Препарат Вегапенем не должен применяться во время беременности, за исключением случаев, когда потенциальная польза от его применения оправдывает возможный риск для плода. В качестве меры предосторожности, рекомендуется избегать применения препарата Вегапенем во время беременности.

Не известно, выделяется ли меропенем с грудным молоком у человека. Учитывая соотношение пользы от применения препарата для женщины, должно быть принято решение о прекращении грудного вскармливания или прекращении/воздержании от применения препарата Вегапенем.

Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами

Специальных исследований о влиянии препарата Вегапенем на способность управлять автомобилем и другой техникой не проводилось, однако следует учитывать возможность развития головной боли, судорог и парестезии при применении данного препарата.

Передозировка

Возможна случайная передозировка во время лечения, особенно при лечении пациентов с нарушенной функцией почек.

Симптомы: усиление побочных эффектов препарата.

Лечение: симптоматическое. У пациентов с нормальной функцией почек происходит быстрое выведение препарата с мочой. У пациентов с нарушениями функций почек, эффективен гемодиализ.

Форма выпуска и упаковка

По 500 мг или 1000 мг препарата помещают во флакон из бесцветного стекла типа III (ЕФ*) вместимостью 20 мл, укуренныйной серой резиновой пробкой и закатанный алюминиевым колпачком с пластиковой крышкой типа «flip off».

По одному флакону вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в картонную коробку.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25 °С.

Рекомендуется использовать свежеприготовленные растворы препарата Вегапенем для инъекций или инфузий. Восстановленный продукт следует использовать немедленно. Если сразу не использовать, время хранения и условия являются ответственностью пользователя при использовании.

Разбавляющий	Часовая стабильность (д)	
	25°С	(2-8) °С
Растворы (50 мг / мл) подготовлен с:		
Вода для инъекций	3	12
Растворы (1 до 20 мг / мл) подготовлен с:		
NaCl 0,9%	4	24
Глюкоза 5%:	1	4
Глюкоза 10%:	1	2
Маннитол 2,5%:	2	16
Маннитол 10%:	1	8

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения

3 года

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Производитель

Anfarm Hellas S.A, Афины, Греция.

Упаковщик

Anfarm Hellas S.A, Афины, Греция

Держатель регистрационного удостоверения

Anfarm Hellas S.A, Афины, Греция

Наименование, адрес, контактные данные, организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии от потребителей по качеству лекарственного средства и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства:

ТОО «Серпехус Мидикал» (Цефей Медикал) 050000, Республика Казахстан, г. Алматы, ул. Панфилова 98, БЛС «OLD SQUARE», офис 807 телефон: +7 (727) 300 69 71, +7 777 175 00 99 (круглосуточно) электронная почта: serpheusmedical@gmail.com

ВЕГАПЕНЕМ

Қазақстан Республикасы
Денсаулық сақтау министрінің
оқпанын қабылдаған Тармағының
2018 жылғы 15-ші қаңтар
№107-ШС №107/20
БЕКІТІЛГЕН

ДӘРІЛІК ЗАТТЫ МЕДИЦИНАЛЫҚ ҚОЛДАНУ ЖӨНІНДЕГІ НҰСҚАУЛЫҚ

Саудалық атауы

Вегапенем

Халықаралық патенттелмеген атауы

Меропенем

Дәрілік түрі

Инъекцияға немесе инфузия үшін ерітілді дайындауға арналған ұнтақ, 500 мг, 1000 мг

Құрамы

Бір құтының ішінде
Бөлсенді зат –570.00 мг және 1140.00 мг меропенем тригидраты (500.00 мг және 1000.00 мг меропенемге баламалы)
қосымша зат —натрий карбонаты.

Сипаттамасы

Ақ немесе ақшыл-сары түсті ұнтақ.

Фармакотерапиялық тобы

Жүйелі қолдануға арналған бактерияға қарсы препараттар. Бактерияға қарсы басқа да бета-лактамды препараттар. Карбапенемдер. Меропенем. ATX коды J01DH02

Фармакологиялық қасиеттері

Фармакокинетикасы

Жартылай шығарылуының орташа кезеңі шамамен 1 сағатты құрайды; таралуының орташа көлемі 0,25 л/кг (11-27 л) жуықты, ал орташа клиренсі 250 мг дозасы кезінде 287 мл/минутты құрайды және 2 г дозасы кезінде 205 мл/минутты құрайды. 30 минут ішінде енгізілетін 500, 1000 мг дозалары, C_{max} орташа алғанда сәйкесінше 23, 49 мг/мл құрайтын орташа мәндеріне алып келеді, бұл AUC 39,3; 62,3 мг*сағ/мл мәндеріне сәйкес келеді. Меропенемнің 5 минут ішіндегі 500 және 1000 мг дозалардағы инфузиясынан кейін, C_{max} мәндері сәйкесінше 52 және 112 мг/мл құрайды. Бірнеше реттік дозаларын бүйрек функциясы қалыпты пациенттерге 8 сағаттық аралықпен енгізген кезде, меропенемнің жинақталуы байқалған жоқ. *Таралуы:* Меропенем плазма ақуыздарымен шамамен 2%-ға байланысады, байланысу деңгейі оның қандағы концентрациясына тәуелсіз. Меропенем организмнің кейбір сұйықтықтары мен тіндеріне: өкпегі қоса, бөрік секретіне, өтке, жұлын-ми сұйықтығына, жыныс мүшелері тіндеріне, теріге, фасциаларға, бұлшықеттер мен перитонеальді экссудатқа жақсы өтеді.

Метаболизм: Меропенем β-лактамдық сақинаның микробиологиялық тұрғыдан бөлсенді емес метаболит түзе отырып гидролизденуі жолымен метаболизденеді. Имилпенемге қарағанда, меропенем *in vitro* жағдайларда адамдағы дегидропептидаза-1 (DHP-1) әсерінен гидролизге сезімталдығының төмен екендігін көрсетті және DHP-1 тегежіш қосымша енгізуді қажет етпейді.

Шығарылуы: Меропенем негізінен өзгеріссіз күйде бүйрек арқылы шығарылады, дозасының 70%-ға жуығы (50 - 75%) алғашқы 12 сағат ішінде өзгеріссіз күйінде шығарылады. Тағы 28%-ы бөлсенді емес метаболиті түрінде шығарылады. Ішектің ішіндегісімен бірге шығарылуына енгізілген дозасының тек 2%-ы ғана келеді. Пробенецидтің бүйректің клиренсі мен әсерін анықтау, меропенемнің сүзілуге де, өзекшелік сәлніске де ұшырайтындығын көрсетеді.

Бүйрек жеткіліксіздігі. Бүйрек жеткіліксіздігі кезінде, меропенемнің қан плазмасындағы AUC жоғарылауы және жартылай шығарылу кезеңінің ұзағырақ өккендігі білінеді. Бүйрек функциясының орташа бұзылуы бар (креатинин клиренсі 33-74 мл/мин) пациенттерде AUC шамамен 2,4 есе, ауыр бұзылуы кезінде (креатинин клиренсі 4-23 мл/мин) 5 есе және, дені сау пациенттермен (креатинин клиренсі > 80 мл / мин) салыстырғанда, гемодиализдегі пациенттерде (креатинин клиренсі <2 мл / мин) 10 есе артады. Бүйрек функциясының бұзылуы бар пациенттерде, микробиологиялық бөлсенді емес метаболитінің де AUC едәуір жоғарылайды. Бүйректің орташа және ауыр жеткіліксіздігі бар пациенттерге дозасына түзету жүргізу ұсынылады.

Меропенем гемодиализдің көмегімен шығарылады, гемодиализ кезіндегі клиренсі ануриясы бар науқастардағыға қарағанда шамамен 4 есе жоғары.

Бауыр жеткіліксіздігі: Бауырдың алкогольді циррозы бар науқастардың қатысуымен жүргізілген зерттеу, қайталанатын дозаларын енгізгеннен кейінгі меропенем фармакокинетикасына ешқандай әсерін көрсеткен жоқ.

Егде жастағы пациенттер: Егде жастағы пациенттердегі (65-80 жас аралығындағы) дені сау фармакокинетикасы плазмалық клиренсінің төмендеуі, ол креатинин клиренсінің жас шамасына байланысты төмендеуімен, сондай-ақ, бүйректік емес клиренсінің аздаған қысқаруларымен өзара байланысты.

Егде жастағы пациенттерге, бүйректің орташа және ауыр жеткіліксіздігі жағдайларында болмаса, меропенемнің дозасын түзету қажет емес.

Балалар: инъекциясы бар сәбилер мен балалардағы 10, 20 және 40 мг/кг дозаларын қолданғандағы фармакокинетикасы, Стах орташа мәндерінің ересектерде сәйкесінше 500, 1000 және 2000 мг дозаларында анықталғанға жуық өкендігін көрсетті. Салыстырмалы фармакокинетикасынан, ересектерде байқалған дозалары мен жартылай шығарылу кезеңдері арасындағы өзара байланыстылықтың өте кішкентай балаларды қоспағанда (<6 айлық балаларда T1/2 1,6 сағатты құрайды), балалардың барлық топтарынан алынған мәліметтерге ұқсас өкендігі анықталды. Меропенемнің орташа клиренсі 5,8 мл/мин/кг (6-12 лет), 6,2 мл/мин/кг (2-5 лет), 5,3 мл / мин/кг (6-23 ай) және 4,3 мл/мин/кг (2-5 ай). Меропенемнің дозасының шамамен 60%-ы бүйрек арқылы 12 сағат ішінде шығарылады, тағы 12%-ы метаболиті түрінде шығарылады. Менингиті бар балаларда меропенемнің жұлын-ми сұйықтығындағы концентрациясы қан плазмасындағы деңгейінің шамамен 20%-ын құрайды, өйтсе де елеулі тұраарлық ауытқымалылық бар.

Меропенемнің бактерияға қарсы емдеуді қажет ететін балалардағы фармакокинетикасы гестация мерзіміне айқын тәуелділігі бар жаңа туған нәрестелердегі клиренсінің жоғарылығын көрсетті. Жартылай шығарылуының орташа кезеңі 2,9 сағатты құрады.

Фармакодинамикасы

Вегапенем пенициллин-байланыстырушы ақуыздармен (ПБА) байланысу арқылы, грамоң және грамтеріс бактериялардың жасуша қабырғасының бактериялық синтезін бәсеңдетудің есебінен бактерицидтік әсер береді.

Бактерияға қарсы басқа бета-лактамды препараттар сияқты, препараттың тиімділігі меропенемнің өте төменгі тегежіштің концентрациясы (ТТК) деңгейіне тәуелді.

Резистенттілік механизмі. бактериялардың меропенемге тәзімділігі мыналардың нәтижесінде дамуы мүмкін: 1) грамтеріс бактериялардың сыртқы жарғақшасы өткізгіштігінің азаюынан (төсіктер түзе алатындығынан), 2) пенициллин-байланыстырғыш ақуыздармен тектестілігінің төмендеуі есебінен, 3) шығарғыш сорғы компоненттері бөлсенділігінің жоғарылауына байланысты, және 4) карбапенемдерді гидролиздейтін бета-лактамазалардың өндірілуінен.

Меропенем мен хинолондар, аминогликозидтер, макролидтер және тетрациклиндер кластары арасында айналысаы резистенттілік анықталған жоқ. Дегенмен, бактериялар өткізбейтін механизмін іске қосылғанда және/немесе сорғы(лар) әдісімен бактерияға қарсы препараттардың бір класынан көбіне тәзімділік танытуы мүмкін.

Меропенемге сезімтал қоздырғыштар штамдары

Грамон әзрөбтар:

Enterococcus faecalis (*E. faecalis* аралық сезімталдықты иеленген болуы мүмкін), *Staphylococcus aureus* (тек метициллин-сезімтал штамды метициллин-резистентті стафилококктар, меропенемге тәзімді),

Staphylococcus epidermidis қоса *Staphylococcus* (тек метициллин-сезімтал штамдар — метициллин-резистентті стафилококктар, меропенемге тәзімді),

Streptococcus agalactiae (*B тобының стрептококктары*),

Milleri тобының *Streptococcus* (*C. anginosus, S. constellatus, C. intermedius*), *Streptococcus pneumoniae*,

Streptococcus pyogenes (*A тобының стрептококктары*).

Грамтеріс әзрөбтар:

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.

Анаэробты грамон бактериялары:

Clostridium perfringens, Peptoniphilus asaccharolyticus, Peptostreptococcus species (соның ішінде *P. micros, Panaerobius, P. magnus*).

Анаэробты грамтеріс бактериялары

Bacteroides caccae, Bacteroides fragilis, Prevotella bivia, Prevotella disiens.

Жүре пайда болған резистенттілік дамуы мүмкін қоздырғыштардың түрлері

Грамон әзрөбтар:

Enterococcus faecium.

Грамтеріс әзрөбтар

Acinetobacter spp, Burkholderia cepacia, Pseudomonas aeruginosa.

Бастапқыда резистентті микроаорганизмдер

Грамтеріс әзрөбтар:

Stenotrophomonas maltophilia, Legionella spp.

Бастапқыда резистентті басқа микроаорганизмдер *Chlamydia pneumoniae, Chlamydophila psittaci, Coxiella burnetii, Mycoplasma Pneumoniae*.

Жекелеген түрлері үшін жүре пайда болған тәзімділіктің таралуы географиялық тұрғыдан да, уақыты жағынан да ауытқып тұруы мүмкін, сондықтан, әсіресе, ауыр инфекцияларды емдеуде резистенттілігі жөніндегі жергілікті ақпараттың болғаны дұрыс.

Қолданылуы

Вегапенем ересектер мен 3 жастан асқан балалардағы төменде атап көлтірілген ауруларды емдеу үшін көрсетілген:

ауыр, соның ішінде, ауруханалық пневмонияда муковисцидоз аясындағы бронх-өкпе ауруларында неспел шығару жолдарының асқынған инфекцияларында асқынған интраабдоминальді инфекцияларда интранатальді және босанғаннан кейінгі инфекцияларда тері мен жұмсақ тіндердің асқынған инфекцияларында жедел бактериялық менингитте

Вегапенемді бактериялық инфекциядан туындауы мүмкін нейтропениясы мен қызбасы бар пациенттерді емдеу үшін қолдануға болады.

Бактерияға қарсы препараттарды қолдану жөніндегі қолданыстағы ұсынымдарға назар аудару керек.

Қолдану тәсілі және дозалары

Вегапенем препаратын тағайындағанда, емдеудің дозасы мен ұзақтығы инфекцияның түріне, оның ауырлығына және емдеуге клиникалық жауапқа байланысты болады.

Дозасы жөніндегі жалпы ұсынымдар төмендегі кестеде көлтірілген.

Инфекциялардың *Pseudomonas aeruginosa* немесе *Acinetobacter* тудырған ауруханашалық инфекциялар сияқты кейбір түрлерін емдеуде, ересектер мен жасөспірімдер үшін күніне үш рет 2 г дейінгі, ал балалар үшін күніне үш рет 40 мг/кг дейінгі дозасы қолданылуы мүмкін.

Ересектер мен жасөспірімдер

Ауру	Вегапенем препаратының әр 8 сағат сайын енгізілетін дозасы
Пневмония, ауруханадан тыс және ауруханалық пневмонияны қоса	500 мг немесе 1 г
Муковисцидоз аясындағы бронх-өкпе инфекциялары	2 г
Неспел шығару жолдарының асқынған инфекциялары	500 мг немесе 1 г
Асқынған құрсақшалық инфекциялар	500 мг немесе 1 г
Интранатальді және босанғаннан кейінгі инфекциялар	500 мг немесе 1 г
Тері мен жұмсақ тіндердің асқынған инфекциялары	500 мг немесе 1 г
Жедел бактериялық менингит	2 г
Нейтропенияға шалдыққан қызбасы бар пациенттер	1 г

Вегапенем әдетте, 15 - 30 минутқа созылатын венаішілік инфузия жолымен енгізіледі. Меропенем препаратын 1 г дейінгі дозасында венаішілік сорғалаған инекция түрінде енгізуге болады, 5 минут ішінде енгізу қажет. Вегапенем препаратын 2 г дозада ересек пациенттерге вена ішіне сорғалатып енгізудің қауіпсіздігі жөніндегі мәліметтер шектеулі.

Бүйрек жеткіліксіздігі: дозаларын таңдау кезінде, бүйрек жеткіліксіздігі бар науқастарды емдеудің ерекшеліктерін ескеру қажет. Ересектер мен жасөспірімдерде, креатинин клиренсі (КК) 51 мл/минуттан азайған кезде, Вегапенем препаратының дозасын түзету қажет. Бір реттік 2 г дозасы үшін, дозасын мұндай түзетулердің қолданылуы мүмкіндігін растайтын мәліметтер тым шектеулі.

Креатинин клиренсі (мл/мин)	Есептелген дозасы (дозасының 50% -гден 1-2 г дейінгі «бірлігіне», жоғарыдағы кестені қараңыз)	Енгізу жиілігі
26 - 50	Ұсынылған бір дозасы	Өр 12 сағат сайын
10 - 25	Ұсынылатын дозасының жартысы	Өр 12 сағат сайын
<10	Ұсынылатын дозасының жартысы	Өр 24 сағат сайын

Вегапенем гемодиализ және гемодиализация кезінде шығарылады. Ұсынылатын дозасы гемодиализ сеансы аяқталғаннан кейін бірден енгізілүп тиіс. *Бауыр жеткіліксіздігі:* бауыр жеткіліксіздігі бар пациенттерге дозасын түзету қажет емес.

Егде жастағы пациенттер: бүйрек функциясы қалыпты немесе КК 50 мл/ минуттан жоғары егде жастағы адамдар үшін дозасын түзету қажет емес.

Балалар

3 ай мерзімге дейінгі балалар: 3 ай мерзімге дейінгі балаларда Вегапенем препаратының оңтайлы дозалау режимі және қолданудың қауіпсіздігі мен тиімділігі анықталмаған. Фармакокинетикасы жөніндегі шектеулі мәліметтер, әр 8 сағат сайынғы 20 мг/кг дозасы пациенттердің аталған санаты үшін қолайлы режим болуы мүмкін деген болжам жасауға мүмкіндік береді.

3 айдан 11 жасқа дейінгі (дене салмағы 50 кг дейінгі) балалар: ұсынылатын дозалау режимі төмендегі кестеде көлтірілген.

Ауру	Дозасы әр 8 сағат сайын енгізілүп тиіс
Пневмония, ауруханадан тыс және ауруханалық пневмонияны қоса	10 - 20 мг/кг
Муковисцидоз аясындағы бронх-өкпе инфекциялары	40 мг/кг
Неспел шығару жолдарының асқынған инфекциялары	10 - 20 мг/кг
Асқынған құрсақшалық инфекциялар	10 - 20 мг/кг
Тері мен жұмсақ тіндердің асқынған инфекциялары	10 - 20 мг/кг
Жедел бактериялық менингит	40 мг/кг
Нейтропенияға шалдыққан қызбасы бар пациенттер	20 мг / кг

Дене салмағы 50 кг асатын балалар: ересек пациенттер үшін ұсынылған дозасы тағайындалады. Препараты бүйрек функциясының бұзылуы бар балаларда қолдану тәжірибесі жоқ.

Вегапенем әдетте, венаішілік инфузия жолымен 15-30 минут ішінде енгізіледі. 20 мг/кг дейінгі дозаларын 5 минут ішінде вена ішіне сорғалатып инъекциялау жолымен енгізуге болады. Балаларға 40 мг/ кг дозасында вена ішіне сорғалатып енгізудің қауіпсіздігі жөніндегі мәліметтер шектеулі.

Препаратты сұйытлу: Вегапенемді вена ішіне сорғалатып инъекциялау жолымен кейінде 5 минут бойы, немесе венаішілік инфузия түрінде 15 - 30 минут ішінде енгізуге болады. Сұйылту үшін қолайлы стерильді инфузиялық ерітінділерлі пайдалануға болады.

Вегапенемді вена ішіне сорғалатып инъекциялау үшін инъекцияға арналған стерильді сумен (500 мг препаратқа 10 мл) сұйылту керек, бұл жағдайда препараттың концентрациясы 50 мг/мл жуықты құрайды. Препараты ересек пациенттерге 2 г дозада және балаларға 40 мг/кг дозада сорғалатып енгізудің қауіпсіздігі жөніндегі мәліметтер шектеулі. Вегапенемді венаішілік инфузиялары үшін 50 мг/мл мөлшердегі үйлесімді инфузиялық ерітіндімен сұйылтуға болады. Вегапенем басқа препараттарға араластырылмауы немесе қосылмауы тиіс.

Вегапенем келесі инфузиялық ерітінділермен:

0,9% натрий хлориді ерітіндісімен, 5% немесе 10% глюкоза (декстроза) ерітіндісімен, манниттің 2,5% немесе 10% ерітіндісімен үйлесімді.

Вегапенем препаратын сұйылтқан кезде стандартты антисептика режимін сақтау керек. Пайдаланар алдында сұйылтылған ерітіндіні сілқу қажет. Өрбір құты тек бір рет қолдануға арналған. Венаішілік инъекциялары мен инфузиялары үшін Вегапенем препаратының жаңа дайындалған ерітіндісін қолдану ұсынылады. Пайдаланылмаған препарат немесе препарат қалдықтары жергілікті талаптарға сәйкес жоюылуы тиіс.

Жағымсыз әсерлері

Меропенеммен байланысты жағымсыз реакциялардың анағұрлым жиі көзесетіндері диарея (2,3%), бөртпе (1,4%), жүрек айнуы/қусу (1,4%) және енгізген орынның қабынуы (1,1%) болды. Айтарлықтай жиі хабарланған, меропенеммен байланысты зертханалық жағымсыз реакциялар тромбоцитоз (1,6%) және бауыр ферменттерінің жоғарылауы (1,5-4,3%) болды.

Төмендегі кестеде барлық жағымсыз реакциялардың азғалар жүйесінің класы мен жиілігі атап көлтірілген: өте жиі (≥ 1/10); жиі (≥ 1/100 - <1/100 дейін); жиі емес (≥ 1/1000 - <1/100 дейін); сирек (≥ 1/10000 - <1/1000 дейін); өте сирек (<1/10000) және белгісіз (қолда бар мәліметтер бойынша бағалау мүмкін емес). Әр жиі тобының ішінде, жағымсыз әсерлер ауырылығының азаюына қарай көлтірілген.

Жиі:

▣ тромбоцитемия

▣ бас ауыруы

▣ жүрек айнуы, қусу, диарея, іштің ауыруы

▣ алааниаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, сілтілік фосфатаза, лактатдегидрогеназа концентрациясының жоғарылауы

▣ бөртпе, қышыну

▣ қабыну және ауыру

Жиі емес:

▣ ауыз қуысының кандидозы және қынап кандидозы

▣ эозинофилия, тромбоцитопения, лейкопения, нейтропения, агранулоцитоз, гемолитиканемия

▣ Квинке ісінуі, анафилаксия

▣ парестезия

▣ қан сарысуындағы билирубин концентрациясының жоғарылауы

▣ ескектем, ұятты эпидермальді некролиз, Стивенс-Джонсон синдромы, мультиформалы эритема

▣ жалғанжарғақшалы колит

▣ креатинин, қан мочевинасының жоғарылауы

▣ тромбофлебит және инъекция орнының ауыруы

Сирек:

▣ құрысулар

Қолдануға болмайтын жағдайлар

▣ меропенемге және препараттың басқа компоненттеріне, соның ішінде басқа карбапенемдерге анамнездегі аса жоғары сезімталдық

▣ карбапенемдерге тобының кез келген антибиотиктеріне аса жоғары сезімталдық

▣ бактерияға қарсы бета-лактамды препараттардың кез келген басқа түріне (мысалы, пенициллиндер мен цефалоспординдерге) ауыр аса жоғары сезімталдық (мысалы, анафилаксиялық реакциялар, терінің жүрделі реакциялары)

▣ 3 айға дейінгі балаларға (қауіпсіздігі мен тиімділігі жөнінде мәліметтер жоқ).

Дәрілермен өзара әрекетесуі

Пробенецид: пробенецид меропенемнің бүйректік экскрециясын бәсеңдетіе отырып және жартылай шығарылу кезеңінің ұзаруын және қан плазмасындағы концентрациясының жоғарылауын тудыра отырып, бөлсенді өзекшелік сәлнісі үшін бәсекелеседі. Егер пробенецид Вегапенем препаратымен бір мезгілде қолданылса, сақтық таныту қажет.

Қан ақуыздары: басқа препараттардың ақуыздармен байланысына немесе олардың метаболизміне меропенемнің әсер ету мүмкіндігі зерттелмеген, бірақ меропенемнің ақуыздармен байланысу дәрежесінің төмендігі соналық, басқа препараттардың бірге-біреуімен аталған механизм негізінде өзара әрекеттесулері күтілмейді.

Вальпррой қышқылы: меропенем қан сарысуындағы вальпррой қышқылының деңгейін екі күн ішінде 60-100%-ға азайтуы мүмкін. Төмендеуінің жылдам басталуына және дәрежесінің айқындығына байланысты, вальпррой қышқылының/натрий вальпроатының карбапенемдермен бір мезгілде қолданылуына түзету енгізу мүмкін емес, сондықтан, мұндай өзара әрекеттесулерін болдырмау керек.

Пероральді антикоагулянттар: антибиотиктерді варфаринмен бір мезгілде қолдану, варфариннің антикоагулянттық әсерін күшейтуі мүмкін. Бактерияға қарсы препараттарды бір мезгілде қабылдаған пациенттерде пероральді антикоагулянттардың, соның ішінде варфар