ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ЄВРОПЕНЕМ

(EUROPENEM)

Склад:

діюча речовина: меропенем;

1 флакон містить меропенему тригідрат еквівалентно меропенему безводному 500 мг або 1,0 г;

допоміжна речовина: натрію карбонат моногідрат еквівалентно натрію карбонату безводному.

Лікарська форма. Порошок для розчину для ін’єкцій.

Основні фізико-хімічні властивості: від білого до світло-жовтого кольору порошок.

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

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Меропенем чинить бактерицидну дію шляхом інгібування синтезу стінок бактеріальних клітин у грампозитивних і грамнегативних бактерій шляхом зв’язування з білками крові, що зв’язують пеніцилін (PBP).

Як і в інших бета-лактамних антибактеріальних засобів, показники часу, при яких концентрації меропенему перевищували мінімальні інгібуючі концентрації (MIC) (T>MIC), вказували на високий ступінь кореляції з ефективністю. На доклінічних моделях меропенем продемонстрував активність при концентраціях у плазмі крові, що перевищували MIC для інфікуючих мікроорганізмів приблизно на 40 % від інтервалу дозування. Це цільове значення не було встановлено клінічно.

Бактеріальна резистентність до меропенему може виникнути в результаті:

– зниження проникності зовнішньої мембрани грамнегативних бактерій (у зв’язку зі зниженням продукування поринів);

– зниження спорідненості з цільовими PBP;

– підвищення експресії компонентів ефлюксного насоса;

– продукування бета-лактамаз, які можуть гідролізувати карбапенеми.

У Європейському Союзі були зареєстровані вогнища інфекції, спричинені бактеріями, стійкими до карбапенемів.

Перехресна резистентність між меропенемом і лікарськими засобами, що належать до класів хінолонів, аміноглікозидів, макролідів та тетрациклінів, з урахуванням цільових мікроорганізмів, відсутня. Однак бактерії можуть проявляти резистентність до більш ніж одного класу антибактеріальних препаратів у випадку, коли залучений до дії механізм включає непроникність мембрани клітин та/або наявність ефлюксного(-их) насоса (насосів).

Граничні значення MIC, що були визначені у процесі клінічних досліджень Європейським комітетом із визначення чутливості до протимікробних препаратів (EUCAST), наведені нижче.

Мікроорганізм	Чутливий (S), (мг/л)	Резистентний (R), (мг/л)
Enterobacteriaceae	≤ 2	> 8
Види Pseudomonas	≤ 2	> 8
Види Acinetobacter	≤ 2	> 8
Streptococcus, групи A, B, C, G	примітка 6	примітка 6
Streptococcus pneumoniae[1]	≤ 2	> 2
Інші стрептококи[2]	≤ 2	> 2
Види Enterococcus	–	–
Види Staphylococcus[2]	примітка 3	примітка 3
Haemophilus influenzae[1,2] та *Moraxella catarrhalis*[2]	≤ 2	> 2
Neisseria meningitidis[2,4]	≤ 0,25	> 0,25
Грампозитивні анаероби, крім *Clostridium difficile*	≤ 2	> 8
Грамнегативні анаероби	≤ 2	> 8
Listeria monocytogenes	≤ 0,25	> 0,25
Граничні значення, не пов’язані з видами мікроорганізмів[5]	≤ 2	> 8

[1]Граничні значення меропенему для *Streptococcus pneumoniae* та *Haemophilus influenzae* при менінгіті становлять 0,25 мг/л та 1 мг/л (резистентні).

[2]Штами мікроорганізмів зі значеннями MIC, вищими за граничні значення S/I, дуже рідкісні або про них дотепер не повідомляли. Аналізи щодо ідентифікації та протимікробної чутливості по відношенню до будь-якого такого ізоляту необхідно повторити, і якщо результат підтверджується, ізолят спрямовується до референсної лабораторії. До того часу, поки є дані про клінічну відповідь для верифікованих ізолятів з MIC, вищими за поточні граничні значення резистентності (позначено курсивом), ізоляти повинні реєструватися як стійкі.

[3]Чутливість стафілококів до карбапенемів прогнозується, виходячи з даних чутливості до

цефокситину.

[4]Граничні значення стосуються тільки менінгіту.

[5]Граничні значення, не пов’язані з видами мікроорганізмів, були визначені в основному, виходячи з даних ФК/ФД, і не залежать від розподілу MIC окремих видів. Вони призначені для використання по відношенню до видів, не зазначених у таблиці та виносках. Граничні значення, не пов’язані з видами, базуються на таких дозах: граничні значення EUCAST застосовуються до меропенему по 1000 мг 3 рази на добу внутрішньовенно протягом 30 хвилин як найнижчої дози. Розглядалися дози по 2 г 3 рази на добу при тяжких інфекціях і при проміжних/резистентних граничних значеннях.

[6] Бета-лактамна чутливість стрептококових груп A, B, C і G прогнозується, виходячи з чутливості до пеніциліну.

„–” Проведення аналізу щодо визначення чутливості не рекомендується, оскільки вид є поганою мішенню для проведення лікування лікарським засобом. Ізоляти можуть бути визначені як резистентні без попереднього тестування.

Поширеність набутої резистентності може змінюватися географічно та в часі для окремих видів, тому бажано спиратися на місцеву інформацію щодо резистентності мікроорганізмів, особливо при лікуванні тяжких інфекцій. У разі необхідності, коли рівень поширеності резистентності мікроорганізмів на місцевому рівні такий, що користь від застосування лікарського засобу, принаймні щодо деяких видів інфекцій, спричиняє сумніви, слід звернутися за консультацією до експерта.

Нижче перераховуються патогенні мікроорганізми, виходячи з клінічного досвіду і терапевтичних протоколів лікування захворювань.

<u>Зазвичай чутливі види</u>
Грампозитивні аероби
Enterococcus faecalis[7]
Staphylococcus aureus (метицилінчутливий)[8]
Staphylococcus species (метицилінчутливий), 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)
Грамнегативні аероби

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
Грампозитивні анаероби
Clostridium perfringens
Peptoniphilus asaccharolyticus
Види Peptostreptococcus (у тому числі *P. micros, P. anaerobius, P. magnus)*
Грамнегативні анаероби
Bacteroides caccae
Група *Bacteroides fragilis*
Prevotella bivia
Prevotella disiens
Види, набута резистентність яких може бути проблемою
Грампозитивні аероби
Enterococcus faecium[7,9]
Грамнегативні аероби
Види Acinetobacter
Burkholderia cepacia
Pseudomonas aeruginosa
За своєю природою резистентні мікроорганізми
Грамнегативні аероби
Stenotrophomonas maltophilia
Види Legionella
Інші мікроорганізми
Chlamydophila pneumoniae
Chlamydophila psittaci
Coxiella burnetii
Mycoplasma pneumoniae

[7]Види, які виявили природну проміжну чутливість.

[8]Усі метициліно-резистентні стафілококи є резистентними до меропенему.

[9]Показник резистентності > 50 % в одній або кількох країнах Європейського Союзу. Сап і меліоїдоз: застосування меропенему у людей базується на даних чутливості до *B. mallei і B. pseudomallei in vitro* і на обмежених даних у людей. Лікарі повинні спиратися на національні та/або міжнародні консенсусні документи, що стосуються лікування сапу і меліоїдозу.

Фармакокінетика.

У здорових людей середній період напіввиведення з плазми крові становить приблизно 1 годину; середній об’єм розподілу становить приблизно 0,25 л/кг (11-27 л); середній кліренс

становить 287 мл/хв при застосуванні препарату у дозі 250 мг, зі зниженням кліренсу до 205 мл/хв при застосуванні препарату в дозі 2 г. При застосуванні препарату у дозах 500, 1000 і 2000 мг, що вводилися у вигляді інфузії впродовж 30 хвилин, середні значення C_{max} відповідно становлять приблизно 23, 49 і 115 мкг/мл; відповідні значення AUC становили 39,3, 62,3 і 153 мкг×год/мл. Після проведення інфузії впродовж 5 хвилин значення C_{max} становлять 52 і 112 мкг/мл при введенні препарату в дозах 500 і 1000 мг відповідно. При введені кількох доз препарату кожні 8 годин пацієнтам із нормальною функцією нирок накопичення меропенему не спостерігалося.

У процесі проведення дослідження з участю 12 пацієнтів, яким вводили меропенем у дозі 1000 мг кожні 8 годин після проведення хірургічної операції з приводу інтраабдомінальних інфекцій, були виявлені значення показників C_{max} і періоду напіввиведення, які відповідають показникам здорових людей, але мають більший об’єм розподілу (27 л).

Розподіл

Середнє значення зв’язування меропенему з білками плазми крові становило приблизно 2 % і не залежало від концентрації препарату. Після швидкого введення препарату (5 хвилин або менше) фармакокінетика є біекспоненціальною, але це є набагато менш очевидним після 30-хвилинної інфузії. Було виявлено, що меропенем добре проникає у деякі рідини та тканини організму, включаючи легені, бронхіальний секрет, жовч, спинномозкову рідину, тканини статевих органів жінки, шкіру, фасції, м’язи і перитонеальні ексудати.

Метаболізм

Меропенем метаболізується шляхом гідролізу бета-лактамного кільця, утворюючи мікробіологічно неактивний метаболіт. В умовах *in vitro* меропенем демонструє знижену сприйнятливість до гідролізу під дією дегідропептидази-I (ДГП-I) людини порівняно з іміпенемом і потреби в одночасному застосуванні інгібітора ДГП-I немає.

Виведення

Меропенем виводиться насамперед у незміненому вигляді нирками; близько 70 % (50-75 %) дози препарату виводиться у незміненому вигляді впродовж 12 годин. Ще 28 % виділяється у вигляді мікробіологічно неактивного метаболіту. Виведення з калом являє собою лише близько 2 % від дози. Виміряний нирковий кліренс та ефект пробенециду показують, що меропенем піддається як фільтрації, так і канальцевій секреції.

Ниркова недостатність

Порушення функції нирок зумовлює появу високих показників AUC у плазмі крові і триваліший період напіввиведення для меропенему. Спостерігалося збільшення показників AUC у 2,4 раза у пацієнтів із помірними порушеннями функції нирок (кліренс креатиніну (КК) 33-74 мл/хв), у 5 разів – у пацієнтів з тяжкими порушеннями функції нирок (КК 4-23 мл/хв) і в 10 разів – у пацієнтів, які перебувають на гемодіалізі (КК <2 мл/хв) порівняно зі здоровими добровольцями (КК >80 мл/хв). Показники AUC мікробіологічно неактивного метаболіту з відкритим кільцем також значно підвищувалися у пацієнтів із порушеннями функції нирок. Корекція дози препарату рекомендується пацієнтам із помірними та тяжкими порушеннями функції нирок (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Меропенем виводиться шляхом гемодіалізу із кліренсом, що був під час проведення гемодіалізу приблизно у 4 рази вищий, ніж у пацієнтів з анурією.

Печінкова недостатність

Дослідження з участю пацієнтів з алкогольним цирозом печінки показує відсутність впливу захворювання печінки на фармакокінетику меропенему після застосування повторних доз препарату.

Дорослі пацієнти

Дослідження фармакокінетики, проведені з участю пацієнтів, не виявили значних фармакокінетичних відмінностей порівняно зі здоровими добровольцями з аналогічною функцією нирок. Популяційна модель, розроблена на основі даних 79 пацієнтів з інтраабдомінальною інфекцією або пневмонією, показала залежність основного об'єму від маси тіла, кліренсу креатиніну і віку.

Діти

Дослідження фармакокінетики у немовлят і дітей з інфекцією при застосуванні препарату в дозах 10, 20 і 40 мг/кг продемонстрували значення C_{max}, що наближаються до значень, виявлених у дорослих після застосування препарату в дозах 500, 1000 і 2000 мг відповідно. У процесі проведення порівняння були виявлені фармакокінетичні характеристики між дозами препарату і періодами напіввиведення, подібні до таких, що спостерігалися у всіх дорослих, крім наймолодших пацієнтів (< 6 місяців $t_{1/2}$ 1,6 години). Середні значення кліренсу меропенему становили 5,8 мл/хв/кг (6-12 років), 6,2 мл/хв/кг (2-5 років), 5,3 мл/хв/кг (6-23 місяці) і 4,3 мл/хв/кг (2-5 місяців). Приблизно 60 % дози виводиться із сечею впродовж 12 годин у вигляді меропенему та ще 12 % – у вигляді метаболіту. Концентрації меропенему у спинномозковій рідині у дітей з менінгітом становлять приблизно 20 % від одночасно виявлених рівнів препарату у плазмі крові, хоча має місце значна міжіндивідуальна варіабельність показників.

Фармакокінетика меропенему у новонароджених, яким застосовували антибактеріальне лікування, продемонструвала вищий кліренс у новонароджених із більшим хронологічним або гестаційним віком із загальним середнім періодом напіввиведення 2,9 години. Моделювання процесу за методом Монте-Карло з урахуванням популяційної ФК-моделі показало, що при режимі дозування 20 мг/кг кожні 8 годин було досягнуто T>MIC 60 % щодо *P. aeruginosa* у 95 % новонароджених, які народилися передчасно, і у 91 % доношених новонароджених.

Пацієнти літнього віку

Дослідження фармакокінетики у здорових добровольців літнього віку (65-80 років) показали зниження кліренсу плазми крові, що корелює зі зниженням кліренсу креатиніну, пов'язаним з віком, а також незначне зниження ненаркового кліренсу. Корекція дози препарату не потрібна пацієнтам літнього віку, за винятком випадків помірного і тяжкого порушення функції нирок.

Клінічні характеристики.

Показання.

Європенем показаний для лікування таких інфекцій у дорослих і дітей віком від 3 місяців:

- пневмонії, у тому числі негоспітальної та госпітальної пневмонії;
- бронхолегеневих інфекцій при муковісцидозі;
- ускладнених інфекцій сечовивідних шляхів;
- ускладнених інтраабдомінальних інфекцій;
- інфекцій під час пологів та післяпологових інфекцій;
- ускладнених інфекцій шкіри і м’яких тканин;
- гострого бактеріального менінгіту.

Європенем можна застосовувати для лікування пацієнтів із нейтропенією і гарячкою при підозрі на те, що вона спричинена бактеріальною інфекцією.

Лікування пацієнтів із бактеріємією, яка пов’язана або може бути пов’язана з будь-якою із зазначених вище інфекцій.

Слід врахувати офіційні рекомендації щодо відповідного застосування антибактеріальних препаратів.

Протипоказання.

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

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

Тяжка підвищена чутливість (наприклад, анафілактичні реакції, тяжкі реакції з боку шкіри) до будь-якого іншого типу бета-лактамних антибактеріальних засобів (наприклад, пеніцилінів або цефалоспоринів).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Дослідження взаємодії препарату з окремо взятими лікарськими засобами, крім пробенециду, не проводили.

Пробенецид конкурує з меропенемом щодо активного канальцієвого 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 випадку одночасного застосування пробенециду з меропенемом.

Потенційний вплив Європенему на зв’язування з білками інших препаратів або метаболізм не вивчали. Проте зв’язування з білками настільки незначне, що взаємодії з іншими сполуками з урахуванням цього механізму можна не очікувати.

При одночасному застосуванні з карбапенемами було зареєстровано зниження рівня вальпроєвої кислоти в крові, у результаті чого зниження рівня вальпроєвої кислоти приблизно за 2 дні становило 60-100 %. Через швидкий початок дії та ступінь зниження одночасне

застосування вальпроєвої кислоти і карбапенемів не піддається коригуванню, тому слід уникати такої взаємодії (див. розділ «Особливості застосування»).

Пероральні антикоагулянти

Одночасне застосування антибіотиків із варфарином може посилити його антикоагулянтний ефект. Було зареєстровано багато повідомлень про підвищення антикоагулянтного ефекту перорально застосовуваних антикоагулянтних препаратів, у тому числі варфарину, у пацієнтів, які одночасно отримували антибактеріальні препарати. Ризик може змінюватися залежно від основних інфекцій, віку і загального стану пацієнта, таким чином, внесок антибактеріальних препаратів у підвищення рівня МНВ (міжнародного нормалізованого відношення) оцінити важко. Рекомендується проводити частий контроль рівнів МНВ під час і незабаром після одночасного застосування антибіотиків із пероральним антикоагулянтом.

Діти

Усі дослідження лікарських взаємодій проводили тільки у дорослих.

Особливості застосування.

При виборі меропенему як засобу лікування слід брати до уваги доцільність застосування антибактеріального засобу групи карбапенемів, враховуючи такі фактори як тяжкість інфекції, поширеність резистентності до інших відповідних антибактеріальних засобів, а також ризик вибору препарату щодо бактерій, стійких до карбапенемів.

Резистентність до *Enterobacteriaceae, Pseudomonas aeruginosa та Acinetobacter*

У Європейському Союзі резистентність до пенемів *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa і Acinetobacter* варіюється. При призначенні препарату рекомендується враховувати місцеву резистентність цих бактерій до пенемів.

Реакції гіперчутливості

Як і при застосуванні інших бета-лактамних антибіотиків, повідомляли про випадки серйозних, а іноді з летальними наслідками, реакцій підвищеної чутливості (див. розділи «Протипоказання» та «Побічні реакції»).

Пацієнти, у яких в анамнезі зареєстровані 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 вдатися до відповідних заходів.

Повідомляли про тяжкі побічні реакції з боку шкіри, такі як синдром Стівенса–Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, медикаментозна алергія з еозинофілією і системними симптомами (DRESS-синдром), мультиформна еритема та гострий генералізований екзантематозний пустульоз, у пацієнтів, які отримували лікування меропенемом (див. розділ «Побічні реакції»). У разі появи ознак та симптомів, що свідчать про ці реакції, меропенем слід негайно відмінити і розглянути альтернативне лікування.

Коліт, пов’язаний із застосуванням антибіотиків

При застосуванні майже всіх антибактеріальних препаратів, у тому числі меропенему, були зареєстровані випадки коліту, пов’язаного із застосуванням антибіотиків, і випадки псевдомембранозного коліту, ступінь тяжкості яких може варіювати від легкого до такого, що становить загрозу життю. Тому важливо прийняти до уваги можливість такого діагнозу у пацієнтів, у яких під час або після застосування меропенему виникла діарея (див. розділ «Побічні реакції»). Слід розглянути питання про припинення лікування меропенемом та застосування специфічного лікування, спрямованого проти *Clostridium difficile*. Не слід призначати лікарські засоби, які пригнічують перистальтику кишечнику.

Судоми

Під час лікування карбапенемами, у тому числі меропенемом, рідко повідомляли про судоми (див. розділ «Побічні реакції).

Контроль функції печінки

У зв’язку з ризиком розвитку печінкової токсичності (порушення функції печінки з холестазом і цитолізом) під час лікування меропенемом слід ретельно контролювати печінкові функції (див. розділ «Побічні реакції»).

Застосування препарату пацієнтам із захворюваннями печінки: під час лікування меропенемом у пацієнтів з уже існуючими захворюваннями печінки слід ретельно контролювати печінкові функції. Коригування дози препарату не потрібне (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Сероконверсія прямого антиглобулінового тесту (реакція Кумбса)

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

Одночасне застосування меропенему і вальпроєвої кислоти/вальпроату натрію/вальпромі-ду не рекомендується (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Європенем містить близько 2,0 або 4,0 мЕкв натрію на 500 мг або 1 г дози препарату відповідно, що необхідно враховувати, призначаючи препарат пацієнтам, які перебувають на дієті з контрольованим вмістом натрію.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Дані щодо застосування меропенему вагітним жінкам відсутні або їх кількість обмежена.

Дослідження на тваринах не виявили прямої або опосередкованої репродуктивної токсичності. Як запобіжний захід бажано уникати застосування меропенему у період вагітності.

Період годування груддю

Повідомляли, що невелика кількість меропенему проникає у грудне молоко людини. Меропенем можна застосовувати у період годування груддю лише у випадках, якщо очікувана

користь для матері перевищує потенційний ризик для дитини.

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

Досліджень впливу препарату на здатність керувати транспортними засобами та працювати з механізмами не проводили.

При керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами рекомендується дотримуватися особливої обережності, враховуючи можливість розвитку головного болю, парестезій або судом, про які повідомляли при застосуванні меропенему.

Спосіб застосування та дози.

Дозування

Наведені нижче таблиці містять загальні рекомендації щодо дозування лікарського засобу.

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

Європенем при застосуванні у дозі до 2 г 3 рази на добу у дорослих та дітей з масою тіла більше 50 кг та у дозі до 40 мг/кг 3 рази на добу у дітей може бути особливо доцільним при лікуванні деяких видів інфекцій, спричинених менш чутливими видами бактерій (наприклад, види *Enterobacteriaceae Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter),* або при дуже тяжких інфекціях.

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

Таблиця 1

Інфекція	Одноразова 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 із фібрильною нейтропенією	1 г

Європенем зазвичай слід застосовувати у вигляді внутрішньовенної інфузії тривалістю від 15 до 30 хвилин.

Крім того, дози препарату до 1 г можна вводити у вигляді внутрішньовенної болюсної ін’єкції

впродовж приблизно 5 хвилин. Дані з безпеки, що підтверджують введення дорослим у дозі 2 г у вигляді внутрішньовенної болюсної ін’єкції, обмежені.

Порушення функції нирок

Рекомендовані дози препарату для дорослих та дітей з масою тіла більше 50 кг, якщо кліренс креатиніну у пацієнтів становить менше 51 мл/хв

Таблиця 2

Кліренс креатиніну (мл/хв)	Одноразова доза (див. Таблицю 1)	Частота
26-50	повна одноразова доза	кожні 12 годин
10-25	половина одноразової дози	кожні 12 годин
<10	половина одноразової дози	кожні 24 години

Дані, що підтверджують застосування вказаних у Таблиці 2 доз препарату, відкоригованих на одиницю дози 2 г, обмежені.

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

Рекомендацій щодо встановленої дози препарату для пацієнтів, які отримують перитонеальний діаліз, немає.

Порушення функції печінки.

Для пацієнтів із порушеннями функції печінки коригування дози препарату не потрібне (див. розділ «Особливості застосування»).

Дозування для пацієнтів літнього віку

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

Діти віком до 3 місяців

Немає даних про безпеку та ефективність меропенему у дітей віком до 3 місяців, оптимальний режим дозування не встановлений. Існують обмежені фармакокінетичні дані, які обґрунтовують застосування дози меропенему 20 мг/кг кожні 8 годин (див. розділ «Фармакокінетика»).

Рекомендовані дози препарату для дітей віком від 3 місяців до 11 років і з масою тіла до 50 кг.

Таблиця 3

Інфекція	Одноразова 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 із фібрильною нейтропенією	20 мг/кг маси тіла

Діти з масою тіла більше 50 кг

Слід застосовувати дозу, як для дорослих пацієнтів.

Досвіду застосування препарату дітям із порушеннями функції нирок немає.

Спосіб застосування

Європенем зазвичай застосовують у вигляді внутрішньовенної інфузії тривалістю від 15 до 30 хвилин. Крім того, дози меропенему до 20 мг/кг можуть бути введені у вигляді внутрішньовенної болюсної ін’єкції впродовж приблизно 5 хвилин. Дані з безпеки, що підтверджують введення дітям препарату у дозі 40 мг/кг у вигляді внутрішньовенної болюсної ін’єкції, обмежені.

Проведення внутрішньовенної болюсної ін’єкції

Розчин для болюсної ін’єкції слід готувати шляхом розчинення лікарського засобу Європенем у воді для ін’єкцій до отримання концентрації 50 мг/мл.

Хімічна і фізична стабільність приготованого розчину для болюсної ін’єкції була продемонстрована протягом 3 годин при кімнатній температурі до 25 °C або 12 годин у холодильнику (2-8 °C).

З мікробіологічної точки зору, якщо метод відкриття/відновлення/розведення не виключає ризику мікробіологічного забруднення, лікарський засіб необхідно використати негайно.

Якщо лікарський засіб одразу ж не використати, слід ретельно контролювати термін та умови його зберігання приготованого розчину.

Проведення внутрішньовенної інфузії

Розчин для інфузії слід готувати шляхом розчинення лікарського засобу Європенем 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 була продемонстрована протягом 3 годин при температурі 25 °C або впродовж 24 годин при температурі 2-8 °C, або впродовж 24 годин у холодильнику (2-8 °C). З мікробіологічної точки зору лікарський засіб необхідно використати негайно. Якщо лікарський засіб одразу ж не використано, слід ретельно контролювати термін та умови зберігання приготованого розчину.

Приготований із 5 % розчином глюкози (декстрози) розчин Європенему слід використати негайно. Не слід заморожувати приготовані розчини.

Діти.

Препарат застосовувати дітям віком від 3 місяців.

Передозування.

Відносне передозування можливе у пацієнтів із порушеннями функції нирок у випадку, якщо доза препарату не коригується, як описано у розділі «Спосіб застосування та дози». Обмежений досвід постмаркетингового застосування препарату вказує на те, що якщо після передозування виникають небажані реакції, вони узгоджуються з профілем зазначених побічних реакцій, описаних у розділі «Побічні реакції», зазвичай легкі за тяжкістю проявів і минають після відміни препарату або зниження його дози. Слід розглянути необхідність симптоматичного лікування.

В осіб із нормальною функцією нирок відбувається швидке виведення препарату нирками.

Гемодіаліз виводить меропенем і його метаболіти з організму.

Побічні реакції.

У процесі огляду даних 4872 із 5026 пацієнтів щодо впливу лікування меропенемом найчастішими небажаними реакціями, пов’язаними із застосуванням меропенему, були діарея (2,3 %), висипання (1,4 %), нудота/блювання (1,4 %) та запалення у місці введення ін’єкції (1,1 %). Найчастішими небажаними, пов’язаними із застосуванням меропенему явищами з боку лабораторних показників, про які повідомляли, були тромбоцитоз (1,6 %) та підвищення рівня печінкових ферментів (1,5-4,3 %).

Нижче наведені всі побічні реакції за класами систем органів і частотою: дуже часто (≥ 1/10); часто (від ≥ 1/100 до < 1/10); нечасто (від ≥ 1/1000 до < 1/100); рідко (від ≥ 1/10000 до < 1/1000); дуже рідко (< 1/10000); частота невідома (не можна оцінити на основі наявних даних). У межах кожної групи за частотою побічні реакції зазначені у порядку зменшення проявів.

Інфекції та інвазії – нечасто: оральний та вагінальний кандидоз.

З боку крові та лімфатичної системи – часто: тромбоцитемія; нечасто: агранулоцитоз, гемолітична анемія, тромбоцитопенія, нейтропенія, лейкопенія, еозинофілія.

З боку імунної системи - нечасто: анафілактична реакція (див. розділи *«Протипоказання»* та *«Особливості застосування»*), ангіоневротичний набряк.

Психічні розлади – рідко: делірій.

З боку нервової системи – часто: головний біль; нечасто: парестезія; рідко: судоми (див.

розділ *«Особливості застосування»*).

З боку шлунково-кишкового тракту – часто: діарея, біль у животі, блювання, нудота; нечасто: коліт, асоційований із застосуванням антибіотиків (див. розділ *«Особливості застосування»*).

З боку печінки та жовчовивідних шляхів – часто: підвищення рівнів трансаміназ, підвищення рівнів лужної фосфатази у крові, підвищення рівнів лактатдегідрогенази у крові; нечасто: підвищення рівнів білірубіну в крові.

З боку шкіри та підшкірної тканини – часто: висип, свербіж; нечасто: токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса–Джонсона, мультиформна еритема, кропив'янка; частота невідома: медикаментозна алергія з еозинофілією і системними симптомами, гострий генералізований екзантематозний пустульоз (див. розділ «Особливості застосування»).

З боку нирок і сечовивідних шляхів - нечасто: підвищення рівнів креатиніну в крові, підвищення рівнів сечовини в крові.

Загальні розлади та стани у місці введення препарату – часто: запалення, біль; нечасто: тромбофлебіт, біль у місці ін'єкції.

Немає ніяких даних, що свідчать про збільшення ризику побічних явищ у дітей на підставі обмеженої кількості доступних даних. Усі отримані повідомлення відповідали побічним реакціям, спостережуваним у дорослих пацієнтів.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їх законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: https://aisf.dec.gov.ua.

Термін придатності.

4 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 30 °C.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Рекомендується застосовувати свіжоприготовлені розчини Європенему для внутрішньовенних

ін’єкцій та інфузій.

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 використанням.

Невикористаний продукт або відходи необхідно утилізувати відповідно до місцевих вимог.

Несумісність.

Європенем не слід змішувати або додавати до інших лікарських засобів.

Європенем, який буде використовуватися для болюсних внутрішньовенних ін’єкцій, слід відновлювати у стерильній воді для ін’єкцій.

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

Упаковка.

1 або 10 флаконів з порошком у картонній коробці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

ЕйСіЕс Добфар С.П.А.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Нуклео Індустріале С. Атто (лок. С. Ніколо' А Тордіно), - 64100, Терамо (TE), Італія.