

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: білий, злегка жовтуватий 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, що зв'язують пеніцилін (РВР). Як і у інших бета-лактамних антибактеріальних засобів, показники часу, при яких концентрації меропенему перевищували мінімальні інгібуючі концентрації (МІС) ($T > \text{MICS}$), вказували на високий ступінь кореляції з ефективністю. На доклінічних моделях меропенем продемонстрував активність при концентраціях у плазмі крові, що перевищували МІС 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 продукції поринів);

зниження спорідненості з цільовими РВР;

підвищення експресії компонентів ефлюксного насоса;

продукції бета-лактамаз, які можуть гідролізувати карбапенеми.

У Європейському Союзі були зареєстровані випадки інфекційних захворювань, спричинених 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 присутність ефлюксного(-их) насоса (насосів).

Граничні значення МІС, що були визначені у ході клінічних досліджень Європейським комітетом з визначення чутливості до протимікробних препаратів (EUCAST), наведені нижче.

Мікроорганізм	Чутливий (S), (мг/л)	Резистентний (R), (мг/л)
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 2	> 8
<i>Pseudomonas</i>	≤ 2	> 8
<i>Acinetobacter</i>	≤ 2	> 8
<i>Streptococcus</i> , групи А, В, С, G	≤ 2	> 2
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹	≤ 2	> 2
Інші стрептококи	2	2
<i>Enterococcus</i>	–	–
<i>Staphylococcus</i> ²	примітка 3	примітка 3
<i>Haemophilus influenzae</i> ¹ та <i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 2	> 2
<i>Neisseria meningitidis</i> ^{3,4}	$\leq 0,25$	$> 0,25$
Грампозитивні анаероби	≤ 2	> 8
Грамнегативні анаероби	≤ 2	> 8

Граничні значення, не пов'язані з видами мікроорганізмів ⁵	≤ 2	> 8
---	-----	-----

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

²Штами мікроорганізмів зі значеннями МІС, вищими за граничні значення S/I, є дуже рідкісними або про них на цей час не повідомлялося. Аналізи щодо ідентифікації та протимікробної чутливості відносно 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 МІС, вищими за поточні граничні значення резистентності (позначено курсивом), ізоляти мають реєструватися як стійкі.

³Чутливість стафілококів до меропенему прогнозується, виходячи з даних чутливості до метициліну.

⁴Граничні значення меропенему для *Neisseria meningitidis* стосуються тільки менінгіту.

⁵Граничні значення, не пов'язані з видами мікроорганізмів, були визначені в основному, виходячи з даних ФК/ФД, і не залежать від розподілу МІС окремих видів. Вони призначені для використання відносно видів, не зазначених у таблиці та виносках.

„–” Проведення аналізу щодо визначення чутливості не рекомендується, оскільки вид є поганою мішенню для проведення лікування лікарським засобом.

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

У наступній таблиці перераховуються патогенні мікроорганізми, виходячи з клінічного досвіду і терапевтичних протоколів лікування захворювань.

<u>Зазвичай чутливі види</u>
Грампозитивні аероби
<i>Enterococcus faecalis</i> ⁶ <i>Staphylococcus aureus</i> (метициліночутливий) ⁷ <i>Staphylococcus</i> species (метициліночутливий), у тому числі <i>Staphylococcus epidermidis</i> <i>Streptococcus agalactiae</i> (група В) Група <i>Streptococcus milleri</i> (<i>S. anginosus</i> , <i>S. constellatus</i> та <i>S. intermedius</i>) <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Streptococcus pyogenes</i> (група А)
Грамнегативні аероби
<i>Citrobacter freundii</i> <i>Citrobacter koseri</i> <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Serratia marcescens</i>
Грампозитивні анаероби
<i>Clostridium perfringens</i> <i>Peptoniphilus asaccharolyticus</i> <i>Peptostreptococcus</i> species (у тому числі <i>P. micros</i> , <i>P. anaerobius</i> , <i>P. magnus</i>)
Грамнегативні анаероби

<i>Bacteroides caccae</i> Група <i>Bacteroides fragilis</i> <i>Prevotella bivia</i> <i>Prevotella disiens</i>
<u>Види, набула резистентність яких може бути проблемою</u>
Грампозитивні аероби
<i>Enterococcus faecium</i> ^{6,8}
Грамнегативні аероби
<i>Acinetobacter species</i> <i>Burkholderia cepacia</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<u>За своєю природою резистентні мікроорганізми</u>
Грамнегативні аероби
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> <i>Legionella species</i>
<u>Інші мікроорганізми</u>
<i>Chlamydophila pneumoniae</i> <i>Chlamydophila psittaci</i> <i>Coxiella burnetii</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>

⁶Види, які виявили природну проміжну чутливість.

⁷Усі метицилінорезистентні стафілококи є резистентними до меропенему.

⁸Показник резистентності > 50 % в одній або кількох країнах ЄС.

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 у 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 становили приблизно 23, 49 і 115 мкг/мл; відповідні значення АУС 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 введенні кількох доз препарату кожні 8 годин пацієнтам із нормальною функцією нирок накопичення меропенему не спостерігалось.

У ході 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 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-І (ДГП-І) людини порівняно з іміпенемом і потреби в одночасному застосуванні інгібітора ДГП-І немає.

Виведення.

Меропенем, у першу чергу, виводиться 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. Вимірний нирковий кліренс та ефект пробенециду показують, що меропенем піддається як фільтрації, так і канальцевій секреції.

Порушення функцій нирок.

Порушення функцій нирок зумовлює появу високих показників AUC у плазмі крові і триваліший період напіввиведення для меропенему. Спостерігалось збільшення показників AUC у 2,4 рази у пацієнтів із помірним порушенням функцій нирок (кліренс креатиніну (КК) 33-74 мл/хв), у 5 разів – у пацієнтів з тяжким порушенням функцій нирок (КК 4-23 мл/хв) і в 10 разів – у пацієнтів, які перебувають на гемодіалізі (КК <2 мл/хв) порівняно зі здоровими особами (КК >80 мл/хв). Показники AUC мікробіологічно неактивного метаболіту з відкритим кільцем також значно підвищувалися у пацієнтів із порушенням функцій нирок. Корекція дози препарату рекомендується пацієнтам із помірним та тяжким порушенням функцій нирок.

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

Порушення функцій печінки.

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 особами 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 ході 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 годин). 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 в 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 з 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 % відносно *P. aeruginosa* 95 % новонароджених, які народилися передчасно, і у 91 % доношених новонароджених.

Пацієнти літнього віку.

Дослідження фармакокінетики у здорових осіб літнього віку (65-80 років) показали зниження кліренсу плазми крові, що корелює зі зниженням кліренсу креатиніну, пов'язаним з віком, а також незначне зниження ниркового кліренсу. Корекція дози препарату не потрібна пацієнтам літнього віку, за винятком випадків помірного і тяжкого порушення функцій 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 пропасницею при підозрі на бактеріальну інфекцію.

Слід розглянути питання про надання офіційної 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 проводилися.

Пробенецид конкурує з меропенемом щодо активного каналіцевого виведення і, таким чином, пригнічує ниркову секрецію меропенему, що призводить до збільшення періоду напіввиведення та підвищення концентрації меропенему в 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 вивчався.

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 рівнів вальпроєвої кислоти в крові, у результаті чого зниження рівнів вальпроєвої кислоти приблизно за 2 дні становило 60-100 %.

Через швидкий початок дії та ступінь зниження одночасне застосування вальпроєвої кислоти і карбапенемів вважається таким, що не піддається коригуванню, тому слід уникати такої взаємодії.

Одночасне застосування антибіотиків з варфарином може збільшити його антикоагулянтний ефект. Було зареєстровано багато повідомлень про збільшення 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 рівнів МНВ (міжнародного нормалізованого відношення) оцінити важко. Рекомендується проводити частий контроль рівнів МНВ під час і незабаром після одночасного застосування антибіотиків із пероральним антикоагулянтом.

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.

Були зареєстровані, як і при застосуванні інших бета-лактамних антибіотиків, серйозні, а іноді з летальними наслідками реакції підвищеної чутливості.

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.

При застосуванні практично всіх антибактеріальних препаратів, у тому числі меропенему, були

zareєстровані 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 уважно поставитись до пацієнтів, у яких під час або після застосування меропенему виникла діарея. Слід розглянути питання про припинення лікування меропенемом та застосування специфічного лікування, спрямованого проти *Clostridium difficile*. Не слід призначати лікарські засоби, які пригнічують перистальтику кишечника.

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

У зв'язку з ризиком розвитку печінкової токсичності (порушення функцій печінки з холестазом і цитолізом) під час лікування меропенемом слід ретельно контролювати печінкові функції.

Під час лікування меропенемом у пацієнтів з уже існуючими захворюваннями печінки слід ретельно контролювати печінкові функції. Коригування дози препарату не потрібне.

Лікування меропенемом може спричинити позитивний результат прямого або непрямого тесту Кумбса.

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

Європенем містить близько 2,0 мЕкв 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.

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 під час вагітності.

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

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

Дослідження впливу препарату на здатність керувати транспортними засобами та працювати з механізмами не проводилися.

Спосіб застосування та дози.

Наведені нижче таблиці містять загальні рекомендації щодо дозування лікарського засобу.

Доза меропенему і тривалість лікування залежить від виду збудника хвороби, тяжкості захворювання та індивідуальної чутливості пацієнта.

Європенем у дозі до 2 г тричі на добу у дорослих та дітей з масою тіла більше 50 кг та у дозі до 40 мг/кг тричі на добу у дітей найкраще підходить для лікування деяких видів інфекцій, таких як госпітальні інфекції, викликані *Pseudomonas aeruginosa* або

Acinetobacter spp.

Таблиця 1

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

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 введення дорослим препаратом в дозі 2 г у вигляді внутрішньовенної болюсної ін'єкції обмежені.

Порушення функцій нирок.

Таблиця 2

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

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 щодо 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 функцій печінки.

Для пацієнтів із порушенням функцій печінки коригування дози препарату не потрібне.

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.

Таблиця 3

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

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

Досвіду застосування препарату дітям із порушенням функцій нирок немає.

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

Діти з масою тіла більше 50 кг.

Слід застосовувати дозу, як для дорослих пацієнтів.

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 зберігалася впродовж 3 годин при кімнатній температурі (15-25 °C).

З мікробіологічної точки зору лікарський засіб необхідно використати негайно.

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

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 зберігалася впродовж 6 годин при кімнатній температурі (15-25 °C) або впродовж 24 годин при температурі 2-8 °C. Приготований розчин, якщо він був охолоджений, слід використати впродовж 2 годин після зберігання у холодильнику. З мікробіологічної точки зору лікарський засіб необхідно використати негайно. Якщо лікарський засіб одразу ж не використати, за термін та умови його зберігання після приготування відповідає лікар.

Приготований з 5 % розчином глюкози (декстрози) розчин Європенему слід використати негайно, тобто впродовж 1 години після приготування.

Діти.

Препарат застосовувати дітям віком від 3 місяців.

Передозування.

Відносне передозування можливе у пацієнтів із порушенням функцій нирок у випадку, якщо доза препарату не коригується. Обмежений досвід постмаркетингового застосування препарату вказує на те, що якщо після передозування виникають небажані реакції, вони узгоджуються із профілем зазначених побічних реакцій, і, як правило, проявляються у легкій формі 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 4872 з 5026 пацієнтів 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 явищами з боку лабораторних показників були тромбоцитоз (1,6 %) та підвищення рівнів печінкових ферментів (1,5-4,3 %).

У наведеній нижче таблиці всі побічні реакції зазначені за класом системи органів і частотою: дуже часто ($\geq 1/10$); часто (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасто (від $\geq 1/1000$ до $< 1/100$); рідко (від $\geq 1/10000$ 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 серйозності.

Клас системи органів	Частота	Побічна реакція
Інфекції та інвазії	Нечасто	Оральний та вагінальний кандидоз.
З боку системи крові та лімфатичної системи	Часто	Тромбоцитемія.
	Нечасто	Еозинофілія, тромбоцитопенія, лейкопенія, нейтропенія.
	Частота невідома	Агранулоцитоз, гемолітична анемія.
З боку імунної системи	Частота невідома	Ангіоневротичний набряк, анафілактична реакція.
З боку нервової системи	Часто	Головний біль.
	Нечасто	Парестезії.
	Рідко	Судоми.
З боку шлунково-кишкового тракту	Часто	Діарея, блювання, нудота, біль у животі.
	Частота невідома	Коліт, асоційований із застосуванням антибіотиків.

З боку печінки та жовчовивідних шляхів	Часто	Підвищення рівнів трансаміназ, підвищення рівнів лужної фосфатази в крові, підвищення рівнів лактатдегідрогенази в крові.
З боку шкіри та підшкірної тканини	Нечасто Часто Нечасто Частота невідома	Підвищення рівнів білірубину в крові. Висипання, свербіж. Кропив'янка. Токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса-Джонсона, мультиформна еритема.
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 Нечасто Частота невідома	Запалення, біль. Тромбофлебіт. Біль у місці ін'єкції.

Термін придатності.

3 роки.

Умови зберігання.

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

Зберігати в 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.

Розчинник	Тривалість стабільності (год) при температурі до	
	25 °С	4 °С
Розчини (1-20 мг/мл) приготовлені з:		
0,9 % натрію хлоридом	8	48
5 % глюкозою	3	14
5 % глюкозою та 0,225 % натрію хлоридом	3	14
5 % глюкозою та 0,9 % натрію хлоридом	3	14
5 % глюкозою та 0,15 % калію хлоридом	3	14
2,5 % або 10 % розчином манітолу для внутрішньовенної інфузії	3	14
10 % глюкозою	2	8
5 % глюкозою та 0,02 % натрію бікарбонатом для внутрішньовенних інфузій	2	8

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.

По 500 мг або по 1,0 г у скляному флаконі 20 мл, по 1 або по 10 флаконів у картонній коробці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

Факта Фармасьютічі С.п.А.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

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