

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування|вживання| препарату
ЄВРОПЕНЕМ
(EUROPENEM)

Склад.

Діюча речовина: меропенем;

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

допоміжна речовина: натрію карбонат моногідрат еквівалент безводному натрію карбонату.
|безводний|

Лікарська форма. Порошок для розчину для ін'єкцій|вступу|.

Фармакотерапевтична група. Антибактеріальні засоби для системного застосування|вживання|. Бета-лактамі антибіотики. Карбапенеми. Код АТС J01D H02.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування інфекцій, спричинених чутливими до меропенему бактеріями:

- пневмонії, включаючи госпітальну;
- інфекції сечовивідних шляхів;
- інтраабдомінальні інфекції;
- гінекологічні інфекції, такі як ендометрит;
- інфекції шкіри та м'яких тканин;
- менінгіт;
- септицемія;

емпірична терапія при підозрі на бактеріальну інфекцію у дорослих хворих із фебрильною нейтропенією, у якості монотерапії або в комбінації з антивірусними або протигрибковими препаратами.

Європенем застосовують у вигляді монотерапії або у складі комбінованого лікування з іншими протимікробними засобами при лікуванні полімікробних інфекцій (наприклад, кістозний фіброз, хронічні інфекції нижніх дихальних шляхів).

Противоказання.

Підвищена чутливість до препарату.

Дитячий вік до 3 місяців.

Діти з порушеннями функції печінки та нирок.

Спосіб застосування та дози.

Дорослі

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

Рекомендована добова доза становить:

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

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

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

При менінгіті рекомендована доза становить 2 г кожні 8 годин.

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

Інструкцію завантажено з сайту www.dovgolit.com

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

Схема дозування для дорослих пацієнтів з недостатністю ниркової функції.

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

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

Європенем виводиться за допомогою гемодіалізу; якщо необхідне тривале лікування Європенемом, рекомендовано вводити одиницю дози (залежно від типу та тяжкості інфекції) наприкінці процедури гемодіалізу, щоб відновити терапевтично ефективні плазмові концентрації.

Немає досвіду застосування Європенему у пацієнтів, що перебувають на перитонеальному діалізі.

Дозування у пацієнтів з печінковою недостатністю

Для пацієнтів з печінковою недостатністю коригування дози не потрібне.

Пацієнти літнього віку

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

Діти

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

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

При менінгіті рекомендована доза становить 40 мг/кг кожні 8 годин.

Спосіб застосування.

Струшувати приготований розчин перед застосуванням.

Європенем можна вводити внутрішньовенно болюсно протягом приблизно 5 хв або внутрішньовенно інфузійно протягом приблизно 15 - 30 хв.

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

Європенем для внутрішньовенної інфузії можна приготувати за допомогою сумісних рідин для інфузій (50 - 200 мл).

Європенем сумісний з такими рідинами для інфузій:

- 0,9 % розчин натрію хлориду;
- 5 % або 10 % розчин глюкози;
- 5 % розчин глюкози з 0,02 % натрію бікарбонатом;
- 5 % розчин глюкози з 0,9 % натрію хлоридом;
- 5 % розчин глюкози з 0,225 % розчином натрію хлориду;
- 5 % розчин глюкози з 0,15 % розчином калію хлориду;
- 2,5 % або 10 % розчин манітолу.

Побічні реакції.

Європенем, як правило, добре переноситься. Побічні реакції рідко потребують припинення лікування. Про серйозні побічні реакції повідомлялося дуже рідко. Для оцінки частоти виникнення небажаних явищ застосовували такі критерії: поширені (1 %, 10 %), непоширені (0,1 %, 1 %) та дуже рідко поширені (0,01 %, 0,1 %).

Поширені (1 %, 10 %)	З боку кровоносної та лімфатичної систем	Тромбоцитопенія
	З боку нервової системи	Головний біль
	З боку травної системи	Нудота, блювання, діарея, біль у черевній порожнині, підвищення концентрацій трансаміназ, лужної фосфатази, лактатдегідрогенази в сироватці
	З боку шкіри та підшкірної тканини	Висипання, свербіж
	Загальні розлади та стан місця введення	Запалення, біль
Непоширені (0,1 %, 1 %)	Розлади кровоносної та лімфатичної систем	Еозинофілія, тромбоцитопенія
	Гепатобіліарні розлади	Підвищення концентрації білірубину
Дуже рідко поширені (0,01 %, 0,1 %.)	З боку нервової системи	Судоми
Частота не встановлена	З боку системи кровообігу та лімфатичної системи	Лейкопенія, нейтропенія, агранулоцитоз, гемолітична анемія
	З боку імунної системи	Ангіоневротичний набряк, прояви анафілаксії
	З боку нервової системи	Парестезія
	З боку травної системи	Псевдомембранозний коліт
	З боку шкіри та підшкірної тканини	Кропив'янки, синдром Стівенса - Джонсона, мультиформна еритема, токсичний епідермальний некроліз
	Загальні розлади та стан місця введення	Тромбофлебіт, оральний та вагінальний кандидоз

Передозування.

Побічні ефекти після передозування відповідають характеристикам побічних реакцій, які описані в розділі "Побічна дія". Лікування симптоматичне; гемодіаліз.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Європенем не слід застосовувати в період вагітності та годування груддю, за виключенням випадків, коли очікувана користь для матері перевищує потенційний ризик для плода або дитини.

У кожному випадку препарат слід застосовувати під безпосереднім наглядом лікаря.

На період лікування слід утримуватися від годування груддю.

Діти.

Препарат не застосовують дітям віком до 3 місяців та дітям з порушеннями функції печінки і нирок. Досвід застосування у дітей з нейтропенією або первинним чи вторинним імунодефіцитом відсутній.

Особливості застосування.

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

При застосуванні Європенему у пацієнтів із захворюванням печінки слід ретельно стежити за рівнями трансаміназ та білірубину.

Як і у випадку з іншими протимікробними препаратами, можливий надлишковий ріст нечутливих до

антибіотика мікроорганізмів, тому кожний пацієнт має перебувати під наглядом лікаря тривалий час. Застосування для лікування інфекцій, спричинених стафілококами, резистентними до метициліну, не рекомендується.

При лікуванні Європенемом рідко повідомлялося про псевдомембранозний коліт, ступінь тяжкості якого може варіювати від легкого до такого, що становить загрозу життю. Тому антибіотики слід призначати з обережністю особам із шлунково-кишковими скаргами в анамнезі, особливо колітом.

Важливо зважати на можливість діагнозу псевдомембранозний коліт у пацієнтів, у яких виникла діарея при застосуванні Європенему. Хоча дослідження вказують на те, що токсин, який виробляється *Costridium difficile*, є однією з основних причин коліту, що пов'язаний із застосуванням антибіотиків, інші причини слід також брати до уваги.

Слід бути обережними при застосуванні Європенему разом з потенційно нефротоксичними препаратами.

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

Дані відсутні, проте не очікується впливу Європенему на здатність керувати автомобілем або працювати з механізмами.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Необхідно бути обережними при призначенні Європенему одночасно з потенційно токсичними для нирок ліками.

Пробенецид конкурує з меропенемом щодо тубулярного виведення і, таким чином, пригнічує ренальну секрецію, що призводить до подовження періоду напіврозпаду та підвищення концентрації меропенему в плазмі. Оскільки сила і тривалість дії Європенему, введеного без пробенециду, ідентичні, не рекомендується вводити пробенецид і Європенем одночасно.

Потенційний вплив Європенему на зв'язування білків іншими препаратами або їх метаболізм не вивчався.

Європенем може зменшити сироваткові концентрації вальпроєвої кислоти. У деяких пацієнтів ці рівні можуть досягти субтерапевтичних.

Європенем призначається одночасно з іншими лікарськими засобами без жодної небажаної фармакологічної взаємодії (крім пробенециду, про який згадано вище).

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. Європенем є карбапенемовим антибіотиком для парентерального застосування, відносно стабільним до впливу людської дигідропептидази-1 (DHP-1), тому не потребує додавання інгібітору DHP-1.

Меропенем чинить бактерицидну дію шляхом втручання у життєво важливий синтез стінок бактеріальної клітини. Легкість, з якою він проникає у стінки бактеріальної клітини, високий рівень стабільності до всіх серинових бета-лактамаз та виражена спорідненість з білками, що зв'язують пеніцилін (PBP), пояснюють сильну бактерицидну дію меропенему проти широкого спектра аеробних та анаеробних бактерій. Мінімальні бактерицидні концентрації (MBC) зазвичай є такими ж, як і мінімальні інгібуючі концентрації (MIC). Для 76% бактерій співвідношення MBC : MIC становило 2 або менше.

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

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

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

Антибактеріальний спектр меропенему *in vitro* включає більшість клінічно значимих грам-позитивних та грамнегативних, аеробних та анаеробних штамів бактерій, як зазначено нижче.

Грампозитивні аероби:

Bacillus spp., *Corynebacterium diphtheriae*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus liquifaciens*, *Enterococcus avium*, *Listeria monocytogenes*, *Lactobacillus spp.*, *Nocardia asteroides*, *Staphylococcus aureus* (позитивні та негативні до пеніцилінази), *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Staphylococcus capitis*, *Staphylococcus cohnii*, *Staphylococcus xylosum*, *Staphylococcus warneri*, *Staphylococcus hominis*, *Staphylococcus simulans*, *Staphylococcus intermedius*, *Staphylococcus sciuri*, *Staphylococcus lugdunensis*, *Streptococcus pneumoniae* (чутливі та резистентні до пеніциліну), *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus equi*, *Streptococcus bovis*, *Streptococcus mitis*, *Streptococcus mitior*, *Streptococcus milleri*, *Streptococcus sanguis*, *Streptococcus viridans*, *Streptococcus salivarius*, *Streptococcus morbillorum*, *Streptococcus Group G*, *Streptococcus Group F*, *Rhodococcus equi*.

Грамнегативні аероби:

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

Анаеробні бактерії:

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

Propionibacterium acnes, Propionibacterium aidum, Propionibacterium granulosum.

Stenotrophomonas maltophilia, Enterococcus faecium та стафілококи, резистентні до метициліну, як було виявлено, є резистентними до меропенему.

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

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

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості: білий, злегка жовтуватий порошок.

Несумісність.

Європенем не слід змішувати або додавати до інших лікарських засобів.

Як розчинник застосовують лише ті лікарські засоби, які вказані в розділі «Спосіб застосування та дози».

Термін придатності.

3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в захищеному від світла місці при температурі не вище 30 °С.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

Рекомендується застосовувати свіжоприготовлені розчини Європенему для в/в ін'єкцій та інфузій.

Розчинник	Тривалість (годин) стабільності 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

Під час приготування розчину слід застосовувати стандартні асептичні методики.

Перед застосуванням приготовлений розчин струснути.

Усі флакони призначені лише для одноразового застосування.

Упаковка.

По 500 мг у скляному флаконі 20мл, по 1 флакону в картонній коробці.

По 1,0 г у скляному флаконі 30мл, по 1 флакону в картонній коробці

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

Лайка Лабс Лімітед, Індія.

Місцезнаходження.

Ділянка № 4801/Б, ГІДС, Анкалешвар, Гуджарат – 393002.