

## **Склад**

*діюча речовина:* меропенем;

1 флакон містить меропенему тригідрату еквівалентно меропенему безводному 1000 мг;

*допоміжна речовина:* натрію карбонат безводний.

## **Лікарська форма**

Порошок для розчину для ін'єкцій.

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

## **Фармакотерапевтична група**

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

## **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 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 інфікуючих мікроорганізмів приблизно на 40 % від інтервалу дозування. Це цільове значення не було встановлено клінічно.

Бактеріальна резистентність до меропенему може виникнути у результаті зниження проникності зовнішньої мембрани грамнегативних бактерій (у зв'язку зі зниженням продукції поринів), зниження спорідненості з цільовими РВР, підвищення експресії компонентів ефлюксного насоса та продукції бета-лактамаз, які можуть гідролізувати карбапенеми.

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 наявність ефлюксного насоса.

Таблиця 1. Граничні значення МІС, визначені у процесі клінічних досліджень Європейським комітетом з визначення чутливості до протимікробних препаратів (EUCAST)

<b>Мікроорганізм</b>	<b>Чутливий (S), (мг/л)</b>	<b>Резистентний (R), (мг/л)</b>
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 2	> 8
Види <i>Pseudomonas</i>	≤ 2	> 8
Види <i>Acinetobacter</i>	≤ 2	> 8
<i>Streptococcus</i> , групи А, В, С, G	Примітка 6	Примітка 6
<i>Streptococcus pneumoniae</i> <sup>1</sup>	≤ 2	> 2
Інші стрептококи <sup>2</sup>	≤ 2	> 2
Види <i>Enterococcus</i>	-	-
Види <i>Staphylococcus</i>	Примітка 3	Примітка 3
<i>Haemophilus influenzae</i> <sup>1,2</sup> та <i>Moraxella catarrhalis</i> <sup>2</sup>	≤ 2	> 2
<i>Neisseria meningitidis</i> <sup>2,4</sup>	≤ 0,25	> 0,25
Грампозитивні анаероби, крім <i>Clostridium difficile</i>	≤ 2	> 8
Грамнегативні анаероби	≤ 2	> 8
<i>Listeria monocytogenes</i>	≤ 0,25	> 0,25
Граничні значення, не пов'язані з видами мікроорганізмів <sup>5</sup>	≤ 2	> 8

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

2 Штами мікроорганізмів зі значеннями МІС, вищими за граничні значення S/R, є дуже рідкісними або про них дотепер не повідомлялося. Аналізи щодо ідентифікації та протимікробної

чутливості щодо будь-якого такого ізоляту необхідно повторити, і, якщо результат підтвердиться, ізолят направити до референсної лабораторії. До того часу, поки є дані про клінічну відповідь для верифікованих ізолятів з МІС, вищими за поточні граничні значення резистентності, ізоляти мають реєструватися як стійкі.

3 Чутливість стафілококів до меропенему 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 фармакокінетики і фармакодинаміки, та не залежать від розподілу МІС окремих видів. Вони призначені для використання щодо видів, не зазначених у таблиці 1 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 найнижча доза. Розглядалися дози по 2 г 3 рази на добу при тяжких інфекціях і при проміжних/резистентних граничних значеннях.

6 Бета-лактамна чутливість стрептококових груп А, В, С і G прогнозується, виходячи з чутливості до пеніциліну.

«-» Проведення аналізу щодо визначення чутливості не рекомендується, оскільки вид є поганою мішенню застосування лікарського засобу. Ізоляти можуть бути визначені як резистентні без попереднього тестування.

Поширеність набутої резистентності може змінюватися географічно та у часі для окремих видів, тому бажано враховувати місцеву інформацію щодо 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 щодо деяких видів інфекцій, викликає сумніви, слід звернутися за консультацією до експерта.

Нижче перераховано патогенні мікроорганізми згідно з клінічним досвідом і терапевтичними протоколами лікування захворювань.

#### Зазвичай чутливі види

Грампозитивні аероби: *Enterococcus faecalis*<sup>7</sup>, *Staphylococcus aureus* (метицилінчутливий)<sup>8</sup>, *Staphylococcus species* (метицилінчутливий), у тому числі *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus agalactiae* (група В), група *Streptococcus milleri* (*S. anginosus*, *S. constellatus* та *S. intermedius*), *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* (група А).

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, Peptostreptococcus species* (у тому числі *P. micros, P. anaerobius, P. magnus*).

Грамнегативні анаероби: *Bacteroides caccae, зрyна Bacteroides fragilis, Prevotella bivia, Prevotella disiens.*

Види, для яких набута резистентність може бути проблемою

Грампозитивні аероби: *Enterococcus faecium*<sup>7,9</sup>.

Грамнегативні аероби: *Acinetobacter species, Burkholderia cepacia, Pseudomonas aeruginosa.*

За своєю природою резистентні мікроорганізми

Грамнегативні аероби: *Stenotrophomonas maltophilia, Legionella species.*

Інші мікроорганізми: *Chlamydophila pneumonia, Chlamydophila psittaci, Coxiella burnetii, Mycoplasma pneumonia.*

7 Види, які виявили природну проміжну чутливість.

8 Усі метицилінрезистентні стафілококи є резистентними до меропенему.

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

Сап і меліюїдоз: 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 меліюїдозу.

## **Фармакокінетика**

У здорових добровольців середній період напіввиведення з плазми крові ( $t_{1/2}$ ) 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 в дозі 250 мг, зі зниженням кліренсу до 205 мл/хв при застосуванні препарату в дозі 2 г. При застосуванні препарату в дозах 500, 1000 і 2000 мг, що вводилися у вигляді інфузії протягом 30 хвилин, середні значення максимальної концентрації ( $C_{max}$ ) відповідно становили приблизно 23, 49 і 115 мкг/мл; відповідні значення площі під кривою «концентрація-час» (AUC) становили 39,3, 62,3 і 153 мкг×год/мл. Після проведення інфузії протягом 5 хвилин  $C_{max}$  становила 52 і 112 мкг/мл при введенні препарату у дозах 500 і 1000 мг відповідно. При введенні кількох доз препарату кожні 8 годин пацієнтам із нормальною функцією нирок накопичення меропенему не спостерігалось.

У процесі досліджень у 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  $t_{1/2}$ , які відповідали показникам здорових добровольців, але мали 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 імipенемом, і потреби в одночасному застосуванні інгібітора ДГП-I немає.

### Виведення

Меропенем виводиться насамперед у незміненому вигляді нирками; приблизно 70 % (50-75 %) дози препарату виводиться у незміненому вигляді протягом 12 годин. Ще 28 % виділяється у вигляді мікробіологічно неактивного метаболіту. Виведення з калом становить лише приблизно 2 % від дози. Вимірний 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  $t_{1/2}$  меропенему. Спостерігалось збільшення показників AUC у 2,4 раза у пацієнтів з 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 з порушеннями функції нирок. Корекція дози препарату рекомендується пацієнтам з помірними та тяжкими порушеннями функції нирок.

Меропенем виводиться шляхом гемодіалізу з кліренсом, що був під час проведення гемодіалізу приблизно в 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 за участю пацієнтів, не виявили значних фармакокінетичних відмінностей порівняно зі здоровими добровольцями з аналогічною функцією нирок. Популяційна модель, розроблена на основі даних 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 у дозах 10, 20 і 40 мг/кг продемонстрували значення  $C_{max}$ , що наближаються до значень, виявлених у дорослих після застосування препарату у дозах 500, 1000 і 2000 мг відповідно. Фармакокінетичні характеристики, залежно від доз препарату і  $t_{1/2}$  були подібні до таких, що спостерігалися у всіх дорослих, крім молодших 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 протягом 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 індивідуальна варіабельність показників.

Фармакокінетика меропенему у новонароджених, яким застосовували антибактеріальне лікування, продемонструвала вищий кліренс у новонароджених з більшим хронологічним або гестаційним віком із загальним середнім  $t_{1/2}$  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* 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 КК, пов'язаним з віком, а також незначне зниження нениркового кліренсу. Корекція дози препарату не потрібна пацієнтам літнього віку, за винятком випадків помірного і тяжкого порушення функції нирок.

## **Показання**

Препарат показаний для лікування 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 і післяпологових інфекцій;
- ускладнених інфекцій шкіри і м'яких тканин;
- гострого бактеріального менінгіту.

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

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

Слід враховувати офіційні рекомендації щодо відповідного застосування антибактеріальних препаратів.

## **Протипоказання**

Підвищена чутливість до діючої речовини або до допоміжної речовини 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-лактамного антибактеріального засобу (наприклад, пеніцилінів або цефалоспоринів).

## **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій**

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

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 разі одночасного застосування пробенециду з меропенемом.

Потенційний вплив меропенему на зв'язування з білками інших препаратів або метаболізм не вивчався. Проте зв'язування з білками настільки незначне, що взаємодії з іншими сполуками можна не очікувати.

При одночасному застосуванні з карбапенемами було зареєстровано зниження рівня вальпроевої кислоти в крові – на 60-100 % приблизно за 2 дні. Через швидкий початок дії та ступінь зниження одночасне застосування вальпроевої кислоти/вальпроату натрію/вальпроміду і карбапенемів вважається таким, що не піддається коригуванню, тому слід уникати такої комбінації.

### Пероральні антикоагулянти

Одночасне застосування антибіотиків з варфарином може збільшити його антикоагулянтний ефект. Було зареєстровано багато повідомлень про збільшення антикоагулянтного ефекту антикоагулянтних препаратів, у тому числі варфарину, які застосовували перорально, у пацієнтів, які одночасно отримували антибактеріальні препарати. Ризик може змінюватися залежно від виду основної інфекції, віку і загального стану пацієнта, тому внесок антибактеріальних препаратів у підвищення рівня міжнародного нормалізованого відношення (МНВ) оцінити важко. Рекомендується проводити частий контроль рівня МНВ під час і після одночасного застосування антибіотиків з 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, були зареєстровані серйозні, іноді з летальним наслідком, 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.

Повідомлялося 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 брати до уваги можливість такого діагнозу у пацієнтів, у яких під час або після застосування меропенему виникла діарея. Слід розглянути питання про припинення лікування меропенемом та застосування специфічного лікування, направленої проти *Clostridium difficile*. Не слід призначати лікарські засоби, які пригнічують перистальтику кишечника.

### 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 холестаазом і цитолізом) під час лікування меропенемом слід ретельно контролювати функції печінки. Коригування дози препарату не потрібне.

#### Сероконверсія прямого антиглобулінового тесту (реакція Кумбса)

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

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

Демопенем® містить 46 мг натрію на флакон об'ємом 500 мг та 92 мг натрію на флакон об'ємом 1000 мг. Слід бути обережним при застосуванні препарату пацієнтам, які застосовують натрій-контрольовану дієту.

#### **Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами**

Дослідження впливу препарату на здатність керувати автотранспортом або іншими механізмами не проводилися. При керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами рекомендується дотримуватися особливої обережності, враховуючи можливість розвитку головного болю, парестезій або судом, про які повідомлялось при застосуванні меропенему.

#### **Застосування у період вагітності або годування груддю**

##### *Вагітність*

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

Дослідження на тваринах не виявили прямих або опосередкованих ефектів репродуктивної токсичності. Як запобіжний захід бажано уникати застосування меропенему у період вагітності.

##### *Годування груддю*

Повідомлялося, що невелика кількість меропенему проникає у грудне молоко людини. Меропенем можна застосовувати в період годування груддю лише у випадках, коли очікувана користь для матері перевищує потенційний ризик для дитини.

## 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.

Демопенем® при застосуванні в дозі до 2 г 3 рази на добу дорослим і дітям з масою тіла більше 50 кг та у дозі до 40 мг/кг 3 рази на добу дітям може бути особливо ефективним для лікування деяких видів інфекцій, спричинених менш чутливими видами бактерій (наприклад, види *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter*), або при дуже тяжких інфекціях.

Необхідно дотримуватися додаткових рекомендацій щодо дозування при лікуванні пацієнтів із нирковою недостатністю (див. нижче).

### Таблиця 2

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

<b>Інфекція</b>	<b>Одноразова доза для введення кожні 8 годин</b>
Пневмонія, у тому числі негоспітальна та госпітальна	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 фебрильною нейтропенією	1 г

Демопенем® зазвичай застосовують 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 протягом приблизно 5 хвилин. Дані з безпеки введення дорослим препарату у дозі 2 г у вигляді внутрішньовенної болюсної ін'єкції обмежені.

### *Порушення функції нирок*

#### Таблиця 3

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

<b>Кліренс креатиніну (мл/хв)</b>	<b>Одноразова доза (див. таблицю 2)</b>	<b>Частота</b>
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 3 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 дози препарату для пацієнтів, які отримують перитонеальний діаліз, немає.

### *Порушення функції печінки*

Для пацієнтів із порушеннями функції печінки коригування дози препарату не потрібне.

### *Дозування для пацієнтів літнього віку*

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

### Діти віком до 3 місяців

Немає даних щодо безпеки та ефективності застосування меропенему дітям віком до 3 місяців, оптимальний режим дозування також не встановлений. Існують обмежені фармакокінетичні дані, які обґрунтовують застосування дози меропенему 20 мг/кг кожні 8 годин (див. розділ «Фармакокінетика»).

Таблиця 4

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

<b>Інфекція</b>	<b>Одноразова доза для введення кожні 8 годин</b>
Пневмонія, у тому числі негоспітальна та госпітальна	10 мг/кг або 20 мг/кг маси тіла
Бронхолегеневі інфекції при муковісцидозі	40 мг/кг маси тіла
Ускладнені інфекції сечовивідних шляхів	10 мг/кг або 20 мг/кг маси тіла
Ускладнені інтраабдомінальні інфекції	10 мг/кг або 20 мг/кг маси тіла
Ускладнені інфекції шкіри і м'яких тканин	10 мг/кг або 20 мг/кг маси тіла
Гострий бактеріальний менінгіт	40 мг/кг маси тіла
Лікування пацієнтів із фебрильною нейтропенією	20 мг/кг маси тіла

Досвіду застосування препарату дітям із порушеннями функції нирок немає.

*Діти з масою тіла більше 50 кг*

Слід застосовувати дозу, як для дорослих пацієнтів.

#### Спосіб застосування

Демопенем® 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 протягом приблизно 5 хвилин. Дані з безпеки введення препарату дітям 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 препарату Демопенем® у воді для ін'єкцій до отримання концентрації 50 мг/мл.

Хімічна і фізична стабільність приготованого розчину для болюсної ін'єкції зберігалася протягом 3 годин при кімнатній температурі (15-25 °C).

З мікробіологічної точки зору лікарський засіб необхідно використати негайно.

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

### Проведення внутрішньовенної інфузії

Розчин для інфузії слід готувати шляхом розчинення препарату Демопенем® 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 протягом 6 годин при кімнатній температурі (15-25 °С) або впродовж 24 годин при температурі 2-8 °С. Приготований розчин, якщо він був охолоджений, слід використати протягом 2 годин після зберігання у холодильнику. З мікробіологічної точки зору лікарський засіб необхідно використати негайно. Якщо лікарський засіб не використали одразу, за термін та умови його зберігання після приготування відповідає лікар.

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

Флакони призначені тільки для одноразового застосування. При приготуванні розчину і під час його застосування слід використовувати стандартні асептичні методи роботи. Розчин слід струсити перед використанням. Невикористаний розчин або відходи необхідно утилізувати відповідно до місцевих вимог.

### **Діти**

Препарат застосовують дітям віком від 3 місяців.

### **Передозування**

Відносно передозування можливе у пацієнтів з порушеннями функції нирок у випадку, якщо доза препарату не коригується. Певний досвід постмаркетингового застосування препарату свідчить про те, що якщо після передозування виникають небажані реакції, вони узгоджуються з профілем нижче зазначених побічних реакцій, зазвичай легкі за ступенем прояву і минають після відміни препарату або зниження його дози. Слід розглянути необхідність симптоматичного лікування.

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

За допомогою гемодіалізу меропенем і його метаболіти виводяться з організму.

## **Побічні реакції**

Найчастішими небажаними реакціями, пов'язаними із застосуванням меропенему, були діарея, висипання, нудота/блювання та запалення у місці введення ін'єкції. Найчастішими небажаними, пов'язаними із застосуванням меропенему явищами з боку лабораторних показників, про які повідомляли, були тромбоцитоз та підвищення рівня печінкових ферментів.

Наведені нижче 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 частот побічні реакції зазначені у порядку зменшення проявів.

*Інфекції та інвазії:* нечасто – оральний та вагінальний кандидоз.

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

*З боку імунної системи:* нечасто – ангіоневротичний набряк, анафілактичні реакції (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

*З боку нервової системи:* часто – головний біль; нечасто – парестезії; рідко – судоми (див. розділ «Особливості застосування»).

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

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

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

*З боку нирок і сечовивідних шляхів:* нечасто – підвищення рівня креатиніну та сечовини в крові.

*Загальні розлади та реакції у місці введення:* 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, які спостерігалися у дорослих пацієнтів.

#### *Повідомлення про підозрювані побічні реакції*

Повідомлення про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це забезпечує постійний моніторинг співвідношення користь/ризик лікарського засобу. Медичним працівникам слід звітувати про будь-які підозрювані побічні реакції згідно законодавства.

#### **Термін придатності**

4 роки.

#### **Умови зберігання**

Зберігати при температурі не вище 25 °С в оригінальній упаковці.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

#### **Упаковка**

По 1 флакону в картонній упаковці.

#### **Категорія відпуску**

За рецептом.

#### **Виробник**

ДЕМО С.А. Фармасьютікал Індастрі.

#### **Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності**

21-й кілометр національного шосе Афіни - Ламія, Кріонері Аттика, 14568, Греція.

#### **Джерело інструкції**

Інструкцію лікарського засобу взято з офіційного джерела — [Державного реєстру лікарських засобів України](#).