

**ІНСТРУКЦІЯ**  
**для медичного застосування лікарського засобу**

**ДеМоПЕНЕМ®**  
**(DEMOPENEM®)**

**Склад:**

*діюча речовина:* меропенем;

1 флакон містить меропенему тригідрату еквівалентно меропенему безводному 500 мг або 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.

**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 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)

| Мікроорганізм                                                                             | Чутливий (S), (мг/л) | Резистентний (R), (мг/л) |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|--------------------------|
| <i>Enterobacteriaceae</i>                                                                 | ≤ 2                  | > 8                      |
| <i>Budu Pseudomonas</i>                                                                   | ≤ 2                  | > 8                      |
| <i>Budu Acinetobacter</i>                                                                 | ≤ 2                  | > 8                      |
| <i>Streptococcus</i> , групи A, B, C, G                                                   | Примітка 6           | Примітка 6               |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> <sup>1</sup>                                              | ≤ 2                  | > 2                      |
| Інші стрептококи <sup>2</sup>                                                             | ≤ 2                  | > 2                      |
| <i>Budu Enterococcus</i>                                                                  | –                    | –                        |
| <i>Budu 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                      |

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

<sup>2</sup> 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.

<sup>3</sup> Чутливість стафілококів до меропенему прогнозується, виходячи з даних чутливості до цефокситину.

<sup>4</sup> Граничні значення стосуються тільки менінгіту.

<sup>5</sup> Граничні значення, не пов'язані з видами мікроорганізмів, були визначені в основному, виходячи з даних фармакокінетики і фармакодинаміки, та не залежать від розподілу MIC 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.

<sup>6</sup> 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*, група *Bacteroides fragilis*, *Prevotella bivia*, *Prevotella disiens*.

#### Види, для яких набула 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*.

<sup>7</sup> Види, які виявили природну проміжну чутливість.

<sup>8</sup> Усі метицилінрезистентні стафілококи є резистентними до меропенему.

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

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 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 екsudати.

#### 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; 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 ниркового кліренсу. Корекція дози препарату не потрібна пацієнтам літнього віку, за винятком випадків помірного і тяжкого порушення функції нирок.

## **Клінічні характеристики.**

### **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 канальцевого 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 вальпроєвої кислоти в крові – на 60-100 % приблизно за 2 дні. Через швидкий початок дії та ступінь зниження одночасне застосування вальпроєвої 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 холестазом 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.

*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.

*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.

## 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

| Інфекція                                             | Одноразова доза для введення кожні 8 годин |
|------------------------------------------------------|--------------------------------------------|
| 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 препарат 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

| Кліренс креатиніну (мл/хв) | Одноразова доза (див. таблицю 2) | 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 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»).

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

| Інфекція                                             | Одноразова доза<br>для введення кожні 8 годин |
|------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| 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 (декстрази) 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 °C) або впродовж 24 годин при температурі 2-8 °C. 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.

Флакон призначений 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 °C в оригінальній упаковці.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

**Несумісність.**

Меропенем не слід змішувати або додавати до інших лікарських засобів.

Меропенем, 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 1 флакону в картонній упаковці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.**

ДЕМО С.А. Фармасьютікал Індастрі.

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

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