

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

MEROZAN 500mg κόνις για ενέσιμο διάλυμα ή διάλυμα προς έγχυση
MEROZAN 1g κόνις για ενέσιμο διάλυμα ή διάλυμα προς έγχυση

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΟ ΣΥΣΤΑΤΙΚΟ

MEROZAN 500mg
Κάθε φιαλίδιο περιέχει meropenem τριωδρική ισοδύναμη με 500mg άνυδρη meropenem.
MEROZAN 1g
Κάθε φιαλίδιο περιέχει meropenem τριωδρική ισοδύναμη με 1g άνυδρη meropenem.
Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις για ενέσιμο διάλυμα ή για διάλυμα προς έγχυση.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές Ενδείξεις

Το MEROZAN ενδείκνυται για τη θεραπεία των παρακάτω λοιμώξεων σε ενήλικες και παιδιά άνω των 3 μηνών (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1):

- Πνευμονία συμπεριλαμβανομένης της πνευμονίας της κοινότητας και της νοσοκομειακής πνευμονίας.
- Βρογχοπνευμονικές λοιμώξεις στην κυστική ίνωση
- Επιπλεγμένες λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος
- Επιπλεγμένες ενδοκοιλιακές λοιμώξεις
- Λοιμώξεις κατά τη διάρκεια και μετά τον τοκετό
- Επιπλεγμένες λοιμώξεις του δέρματος και των μαλακών μορίων
- Οξεία βακτηριακή μηνιγγίτιδα

Το MEROZAN μπορεί να χρησιμοποιηθεί στη θεραπεία ουδετεροπενικών ασθενών με πυρετό όταν υπάρχει υποψία ότι οφείλεται σε βακτηριακή λοίμωξη.

Πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι επίσημες οδηγίες για τη σωστή χρήση των αντιβακτηριακών παραγόντων.

4.2 Δοσολογία και Τρόπος Χορήγησης

Οι παρακάτω πίνακες παρέχουν γενικές οδηγίες για τη δοσολογία..

Η δόση της meropenem που χορηγείται και η διάρκεια της θεραπείας καθορίζονται ανάλογα

με το είδος της λοίμωξης, συμπεριλαμβανομένης της σοβαρότητας και της κλινικής ανταπόκρισης.

Μία δόση έως 2g τρεις φορές την ημέρα σε ενήλικες και εφήβους και μία δόση έως 40mg/kg 3 φορές την ημέρα σε παιδιά, μπορεί να είναι ιδιαίτερα κατάλληλη για την αντιμετώπιση ορισμένων τύπων λοιμώξεων, όπως νοσοκομειακές λοιμώξεις από *Pseudomonas aeruginosa* ή *Acinetobacter spp.*

Επιπρόσθετη προσοχή στη δοσολογία χρειάζεται σε ασθενείς με ελαττωμένη νεφρική λειτουργία (βλ. παρακάτω).

Ενήλικες και έφηβοι

Λοίμωξη	Δόση χορηγούμενη κάθε 8 ώρες
Πνευμονία, συμπεριλαμβανομένης της πνευμονίας της κοινότητας και της νοσοκομειακής πνευμονίας	500mg ή 1g
Βρογχοπνευμονικές λοιμώξεις στην κυστική ίνωση	2g
Επιπλεγμένες λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος	500mg ή 1g
Επιπλεγμένες ενδοκοιλιακές λοιμώξεις	500mg ή 1g
Λοιμώξεις κατά τη διάρκεια και μετά των τοκετό	500mg ή 1g
Επιπλεγμένες λοιμώξεις του δέρματος και των μαλακών μορίων	500mg ή 1g
Οξεία βακτηριακή μηνιγγίτιδα	2g
Αντιμετώπιση των εμπύρετων ουδετεροπενικών ασθενών	1g

Το MEROZAN συνήθως δίνεται με ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας περίπου 15-30 λεπτών (βλ. παράγραφο 6.2, 6.3 και 6.6).

Εναλλακτικά δόσεις μέχρι 1g μπορούν να δοθούν με ενδοφλέβια bolus ένεση διάρκειας περίπου 5 λεπτών. Υπάρχουν περιορισμένα στοιχεία ασφάλειας διαθέσιμα ώστε να υποστηρίξουν τη χορήγηση δόσης 2g ως ενδοφλέβια bolus ένεση.

Νεφρική ανεπάρκεια

Η δοσολογία σε ενήλικες και εφήβους πρέπει να προσαρμόζεται όταν η κάθαρση κρεατινίνης είναι μικρότερη των 51 ml/min, σύμφωνα με τον παρακάτω πίνακα:

Κάθαρση Κρεατινίνης (ml/min)	Δόση (βάσει μονάδων δόσεων των 500mg, 1g, 2g βλ. πίνακα ανωτέρω)	Συχνότητα
26-50	1 μονάδα δόσης	Κάθε 12 ώρες
10-25	1/2 μονάδα δόσης	Κάθε 12 ώρες
<10	1/2 μονάδα δόσης	Κάθε 24 ώρες

Η meropenem απομακρύνεται με την αιμοδιύλιση και την αιμοδιήθηση. Η συνιστώμενη δόση πρέπει να χορηγείται μετά το τέλος της διαδικασίας αιμοδιύλισης.

Δεν υπάρχει αποδεδειγμένη συνιστώμενη δόση σε ασθενείς υπό περιτοναϊκή διύλιση.

Ηπατική Ανεπάρκεια

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια.
(Βλ. παράγραφο 4.4).

Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ηλικιωμένους με κανονική νεφρική λειτουργία ή κάθαρση κρεατινίνης άνω των 50 ml/min.

Παιδιά

Παιδιά κάτω των 3 μηνών

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της meropenem σε παιδιά ηλικίας κάτω των 3 μηνών δεν έχει αποδειχθεί και το αποδεκτό δοσολογικό σχήμα δεν έχει βρεθεί. Παρ'όλα αυτά, περιορισμένα φαρμακοκινητικά στοιχεία, αποδεικνύουν ότι το δοσολογικό σχήμα 20mg/kg κάθε 8 ώρες μπορεί να είναι αποδεκτό (βλ. παράγραφο 5.2).

Παιδιά από 3 μηνών έως 11 ετών και με σωματικό βάρος έως 50 kg

Το συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα φαίνεται στον παρακάτω πίνακα:

Λοίμωξη	Δόση χορηγούμενη κάθε 8 ώρες
Πνευμονία, συμπεριλαμβανομένης της πνευμονίας της κοινότητας και της νοσοκομειακής πνευμονίας	10 ή 20mg/kg
Βρογχοπνευμονικές λοιμώξεις στην κυστική ίνωση	40mg/kg
Επιπλεγμένες λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος	10 ή 20mg/kg
Επιπλεγμένες ενδοκοιλιακές λοιμώξεις	10 ή 20mg/kg
Επιπλεγμένες λοιμώξεις του δέρματος και των μαλακών μορίων	10 ή 20mg/kg
Οξεία βακτηριακή μηνιγγίτιδα	40mg/kg
Αντιμετώπιση των εμπύρετων ουδετεροπενικών ασθενών	20mg/kg

Παιδιά με σωματικό βάρος άνω των 50kg

Χορηγείται η δοσολογία ενηλίκων.

Δεν υπάρχει εμπειρία σε παιδιά με νεφρική ανεπάρκεια.

Η meropenem συνήθως χορηγείται με ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας περίπου 15-30 λεπτών (βλ. παραγράφους 6.2, 6.3 και 6.6). Εναλλακτικά οι δόσεις της meropenem έως 20mg/kg μπορούν να χορηγηθούν με ενδοφλέβια bolus ένεση διάρκειας περίπου 5 λεπτών. Υπάρχουν περιορισμένα στοιχεία ασφαλείας διαθέσιμα ώστε να υποστηρίξουν τη χορήγηση δόσης 40mg/kg σε παιδιά ως ενδοφλέβια bolus ένεση.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα.

Υπερευαισθησία στις καρβαπενέμες.

Σοβαρή υπερευαισθησία (π.χ. αντίδραση αναφυλαξίας, σοβαρές δερματικές αντιδράσεις) σε άλλα αντιβιοτικά τύπου β-λακτάμης (π.χ. πενικιλίνες ή κεφαλοσπορίνες).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Στην επιλογή της meropenem για τη θεραπεία ενός ασθενούς πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η καταλληλότητα για τη χρησιμοποίηση της καρβαπενέμης και να βασίζεται σε παράγοντες όπως η σοβαρότητα της λοίμωξης, η συχνότητα της αντίστασης σε άλλα κατάλληλα αντιβιοτικά και ο κίνδυνος της επιλογής σε βακτήρια ανθεκτικά στην καρβαπενέμη

Όπως με όλα τα αντιβιοτικά β-λακτάμης, έχουν αναφερθεί σοβαρές και περιστασιακά θανατηφόρες αντιδράσεις υπερευαισθησίας (βλ. παραγράφους 4.3. και 4.8).

Ασθενείς με ιστορικό υπερευαισθησίας στις καρβαπενέμες, πενικιλίνες ή άλλα αντιβιοτικά β-λακτάμης, μπορεί επίσης να εμφανίσουν υπερευαισθησία στη meropenem.

Πριν ξεκινήσει η θεραπεία με meropenem πρέπει να διερευνηθούν προσεκτικά τυχόν προηγούμενες αντιδράσεις υπερευαισθησίας σε αντιβιοτικά β-λακτάμης.

Εάν συμβεί μια σοβαρή αλλεργική αντίδραση, το φάρμακο πρέπει να διακοπεί και να ληφθούν τα κατάλληλα μέτρα.

Η κολίτιδα που οφείλεται σε αντιβιοτικά και η ψευδομεμβρανώδης κολίτιδα έχουν αναφερθεί σχεδόν με όλα τα αντιβιοτικά, συμπεριλαμβανομένης της meropenem και μπορεί να κυμαίνεται σε σοβαρότητα από ήπια μέχρι απειλητική για τη ζωή. Γι' αυτό το λόγο, είναι σημαντικό η διάγνωση της ψευδομεμβρανώδους κολίτιδας να εξετάζεται σε ασθενείς που αναπτύσσουν διάρροια κατά τη διάρκεια ή μετά τη χορήγηση της meropenem (βλ. παράγραφο 4.8). Η διακοπή της θεραπείας με τη meropenem και η χορήγηση ειδικής θεραπείας για *Clostridium difficile* πρέπει να λαμβάνεται υπόψη. Φαρμακευτικά προϊόντα που αναστέλλουν την περισταλτικότητα δεν πρέπει να χορηγούνται.

Σπασμοί έχουν αναφερθεί σπάνια κατά τη διάρκεια της θεραπείας με καρβαπενέμες, συμπεριλαμβανομένης της meropenem (βλ. παράγραφο 4.8).

Η ηπατική λειτουργία πρέπει να παρακολουθείται στενά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με meropenem λόγω του κινδύνου ηπατικής τοξικότητας (ηπατική δυσλειτουργία με χολόσταση και κυτταρόλυση) (βλ. παράγραφο 4.8). Σε ασθενείς με προϋπάρχουσα ηπατική δυσλειτουργία, επίσης πρέπει να παρακολουθείται η ηπατική λειτουργία κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης (βλ. παράγραφο 4.2).

Μπορεί να αναπτυχθεί θετικό άμεσο ή έμμεσο test Coombs κατά τη διάρκεια της θεραπείας με meropenem.

Η ταυτόχρονη χρήση της meropenem με βαλπροϊκό οξύ/βαλπροϊκό νάτριο δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.5).

Το MEROZAN περιέχει νάτριο.

MEROZAN 500mg: Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν περιέχει περίπου 2.0 mEq νατρίου ανά δόση 500mg, το οποίο πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε ασθενείς που βρίσκονται σε δίαιτα χαμηλού νατρίου.

MEROZAN 1g: Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν περιέχει περίπου 4.0 mEq νατρίου ανά δόση

Ιg, το οποίο πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε ασθενείς που βρίσκονται σε δίαιτα χαμηλού νατρίου.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων με φαρμακευτικά προϊόντα παρά μόνο με την προβενεσίδη. Η προβενεσίδη ανταγωνίζεται την ενεργητική σωληναριακή έκκριση της meropenem αναστέλλοντας έτσι την νεφρική απέκκριση, με αποτέλεσμα να αυξάνει το χρόνο ημίσειας ζωής της meropenem και τη συγκέντρωσή της στο πλάσμα. Συνιστάται προσοχή εάν η προβενεσίδη συγχωρηγείται με την meropenem.

Η πιθανή επίδραση της meropenem στη σύνδεση με τις πρωτεΐνες ή στο μεταβολισμό άλλων φαρμάκων δεν έχει μελετηθεί. Ωστόσο, η σύνδεση με τις πρωτεΐνες είναι τόσο μικρή ώστε δεν αναμένονται αλληλεπιδράσεις με άλλες ενώσεις με βάση αυτόν τον μηχανισμό.

Έχει αναφερθεί μείωση των επιπέδων του βαλπροϊκού οξέος στον ορό όταν συγχωρηγείται με καρβαπενέμες, το οποίο έχει ως αποτέλεσμα 60-100% μείωση στα επίπεδα του βαλπροϊκού οξέος σε περίπου 2 ημέρες. Λόγω της ταχείας έναρξης και του εύρους της μείωσης, η συγχωρήγηση του βαλπροϊκού οξέος με καρβαπενέμες δεν είναι αντιμετώπισιμη και γι' αυτό πρέπει να αποφεύγεται.

Αντιπηκτικά από το στόμα

Ταυτόχρονη χορήγηση αντιβιοτικών με βαρφαρίνη μπορεί να επαυξάνει την αντιπηκτική της δράση. Υπάρχουν πολλές αναφορές αύξησης της αντιθρομβωτικής δράσης των χορηγούμενων αντιθρομβωτικών από το στόμα συμπεριλαμβανομένης και της βαρφαρίνης σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα αντιβιοτικά. Ο κίνδυνος μπορεί να διαφέρει ανάλογα με την υποβόσκουσα λοίμωξη, την ηλικία και τη γενική κατάσταση του ασθενούς, έτσι ώστε η συμμετοχή των αντιβιοτικών στην αύξηση του INR (International Normalized Ratio) να είναι δύσκολο να καθοριστεί. Συνιστάται η συχνή παρακολούθηση του INR κατά τη διάρκεια και λίγο μετά τη συγχωρήγηση αντιβιοτικών και αντιπηκτικών από το στόμα.

4.6 Κύηση και Γαλουχία

Κύηση

Δεν υπάρχουν ή υπάρχουν πολύ λίγα στοιχεία από τη χρήση της meropenem σε εγκύους. Μελέτες σε πειραματόζωα δεν έχουν δείξει άμεσα ή έμμεσα δυσμενείς επιδράσεις όσον αφορά την τοξικότητα του αναπαραγωγικού (βλ. παράγραφο 5.3).

Σαν ένα μέτρο προφύλαξης, είναι προτιμότερο να αποφεύγεται η χρήση της meropenem, κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Γαλουχία

Είναι άγνωστο εάν η meropenem αποβάλλεται στο ανθρώπινο γάλα. Η meropenem ανιχνεύεται σε πολύ χαμηλές συγκεντρώσεις στο γάλα ζώων. Πρέπει να ληφθεί η απόφαση ή να διακοπεί ο θηλασμός ή να διακοπεί η θεραπεία με meropenem, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος της θεραπείας για τη γυναίκα.

4.7 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σε μια ανασκόπηση σε 5026 εκθέσεις στη θεραπεία με meropenem 4872 ασθενών, οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν και σχετίζονται με τη meropenem ήταν διάρροια (2,3%), εξάνθημα (1,4%), ναυτία/έμετος (1,4%) και ερεθισμός στο σημείο της ένεσης (1,1%). Η πιο συχνά αναφερόμενη εργαστηριακή ανεπιθύμητη ενέργεια που σχετιζόταν με τη meropenem ήταν η θρομβοκυττάρωση (1,6%) και η αύξηση των ηπατικών ενζύμων (1,5 - 4,3%).

Ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες αναφέρονται στον πίνακα με άγνωστη συχνότητα δεν παρατηρήθηκαν σε 2367 ασθενείς, οι οποίοι συμπεριλήφθηκαν στις προεγκριτικές κλινικές μελέτες με χορήγηση ενδοφλέβιας και ενδομυϊκής meropenem, αλλά αναφέρθηκαν κατά τη διάρκεια της περιόδου μετά την κυκλοφορία.

Στον παρακάτω πίνακα όλες οι ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρονται ανά οργανικό σύστημα και συχνότητα: πολύ συνήθεις ($\geq 1/10$), συνήθεις ($> 1/100$ έως $< 1/10$), ασυνήθεις ($\geq 1/1000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10000$ έως $< 1/1000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10000$) και μη γνωστής συχνότητας (δεν μπορούν να υπολογιστούν από τα υπάρχοντα).

Μέσα σε κάθε ομάδα συχνοτήτων οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται με φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 1

Οργανικό σύστημα	Συχνότητα	Ανεπιθύμητη ενέργεια
Λοιμώξεις και μολύνσεις	Ασυνήθεις	Στοματική και κοιλιακή καντιντίαση
Διαταραχές στο αίμα και στο λεμφικό σύστημα	Συνήθεις Ασυνήθεις	Θρομβοκυτταραιμία Ηωσινοφιλία, θρομβοπενία, λευκοπενία, ουδετεροπενία, ακοκκιοκυτταραιμία
Διαταραχές του ανοσοποιητικού	Μη γνωστές Μη γνωστές	Αιμολυτική αναιμία Αγγειοοίδημα, αναφυλαξία (βλ. παράγραφο 4.3 και 4.4)
Διαταραχές του νευρικού	Συνήθεις Ασυνήθεις	Πονοκέφαλος Παραισθήσεις
Γαστρεντερικές διαταραχές	Σπάνιες Συνήθεις Μη γνωστές	Σπασμοί (βλ. παράγραφο 4.4) Διάρροια, έμετος, ναυτία, κοιλιακός πόνος Κολίτιδα οφειλόμενη στα αντιβιοτικά (βλ. παράγραφο 4.4)
Ηπατοχολικές Διαταραχές	Συνήθεις Ασυνήθεις	Αύξηση των τρανσαμινασών, αύξηση της αλκαλικής φωσφατάσης στο αίμα, αύξηση της γαλακτικής διυδρογενάσης στο αίμα Αύξηση της χολερυθρίνης του αίματος
Διαταραχές του αίματος και	Συνήθεις	Εξάνθημα, κνησμός

του υποδόριου ιστού	Ασυνήθεις Μη γνωστές	Κνίδωσις Τοξική επιδερμική νεκρόλυση, σύνδρομο Stevens-Johnson, πολύμορφο ερύθημα
Διαταραχές του νεφρικού και ουροποιητικού συστήματος	Ασυνήθεις	Αύξηση της κρεατινίνης του αίματος, αύξηση της ουρίας του αίματος
Γενικές διαταραχές και αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης	Συνήθεις Ασυνήθεις Μη γνωστές	Φλεγμονή, πόνος Θρομβοφλεβίτιδα Πόνος στο σημείο της ένεσης

4.9 Υπερδοσολογία

Είναι πιθανή η σχετική υπερδοσολογία σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία εάν η δόση δεν ρυθμιστεί όπως περιγράφεται στην παράγραφο 4.2. Η περιορισμένη εμπειρία μετά την κυκλοφορία υποδεικνύει ότι εάν εμφανιστούν ανεπιθύμητες ενέργειες ως συνέπεια της υπερδοσολογίας, αυτές είναι σύμφωνες με το προφίλ των ανεπιθύμητων ενεργειών που περιγράφονται στην παράγραφο 4.8, είναι γενικά ήπιες και επιλύονται με τη διακοπή του φαρμάκου ή τη μείωση της δόσης. Πρέπει να ληφθεί υπόψη η συμπτωματική θεραπεία .

Σε άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, θα επιτευχθεί ταχεία νεφρική απεκκρίση.

Η αιμοδύλιση θα απομακρύνει τη meropenem και το μεταβολίτη της

5 ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές Ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: αντιβιοτικό για συστηματική χρήση, καρβαπενέμη, κωδικός ATC: J01DH02.

Μηχανισμός δράσης

Η meropenem ασκεί βακτηριοκτόνο δράση αναστέλλοντας τη σύνθεση του κυτταρικού τοιχώματος των Gram-θετικών και των Gram-αρνητικών βακτηρίων, μέσω της σύνδεσής της με τις πρωτεΐνες που συνδέονται με την πενικιλίνη (PBPs).

Φαρμακοκινητική/Φαρμακοδυναμική (PK/PD) σχέση

Όπως και με τις άλλες β-λακτάμες, ο χρόνος που οι συγκεντρώσεις της meropenem υπερβαίνουν τις ελάχιστες συγκεντρώσεις αναστολής (MIC) ($T > MIC$) έδειξε ότι σχετίζεται με την αποτελεσματικότητα. Σε προκλινικά μοντέλα η meropenem έδειξε δράση όταν η συγκέντρωση στο πλάσμα υπερέβη το MIC του μολυσματικού μικροοργανισμού περίπου για 40% του χρονικού μεσοδιαστήματος. Ο στόχος αυτός δεν έχει κλινικά εδραιωθεί.

Μηχανισμός αντοχής

Η βακτηριακή αντίσταση στη meropenem ίσως οφείλεται: (1) στη μειωμένη διαπερατότητα της εξωτερικής μεμβράνης των Gram-αρνητικών βακτηρίων (λόγω της μειωμένης παραγωγής πορινών), (2) σε μειωμένη σύνδεση με τις στοχευμένες πρωτεΐνες που συνδέονται με την

πενικιλίνη (PBP), (3) σε αυξημένη έκφραση των συστατικών εκροής της αντλίας και (4) σε παραγωγή β-λακταμασών, οι οποίες μπορούν να υδρολύσουν τις καρβαπενέμες.

Τοπικές εστίες μολύνσεων, οφειλομένων σε βακτήρια που είναι ανθεκτικά στην καρβαπενέμη, έχουν αναφερθεί στην Ευρωπαϊκή Ένωση.

Δεν παρατηρείται διασταυρούμενη αντοχή μεταξύ της meropenem και παραγόντων των τάξεων των κινολονών, αμινογλυκοσιδών, μακρολιδών και τετρακυκλινών. Παρ'όλα αυτά τα βακτήρια μπορεί να αναπτύσσουν ανθεκτικότητα σε περισσότερες από μία κατηγορίες αντιβιοτικών, όταν ο εμπλεκόμενος μηχανισμός περιλαμβάνει αδιαπερατότητα και/ή αντλίας εκροής.

Στοιχεία ευαισθησίας

Τα κλινικά όρια MIC της European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST), αναφέρονται παρακάτω:

EUCAST κλινικά όρια MIC για τη meropenem (05-06-2009, v3.1)

Οργανισμός	Ευαισθησία (S) (mg/l)	Αντοχή (R) (mg/l)
Enterobacteriaceae	≤ 2	> 8
Pseudomonas	≤ 2	> 8
Acinetobacter	≤ 2	> 8
Streptococcus groups A, B, C, G	≤ 2	> 2
Streptococcus pneumoniae ¹	≤ 2	> 2
Άλλοι streptococci	2	2
Enterococcus	--	--
Staphylococcus ²	Σχόλιο 3	Σχόλιο 3
Haemophilus influenzae ¹ and Moraxella catarrhalis	≤ 2	> 2
Neisseria meningitidis ^{2,4}	≤ 0.25	> 0.25
Gram-θετικά αναερόβια	≤ 2	> 8
Gram-αρνητικά αναερόβια	≤ 2	> 8
Όρια μη σχετιζόμενα με είδη ⁵	≤ 2	> 8

¹ Τα όρια ευαισθησίας της meropenem για τον *Streptococcus pneumoniae* και *Haemophilus influenzae* στη μηνιγγίτιδα είναι 0.25/1 mg/l.

² Στελέχη με τιμές MIC πάνω από τα S/I όρια ευαισθησίας είναι σπάνια ή δεν έχουν αναφερθεί. Η ταυτοποίηση και η δοκιμασία της αντιμικροβιακής ευαισθησίας σε τέτοια απομονωμένα στελέχη πρέπει να επαναλαμβάνονται και, εάν το αποτέλεσμα επιβεβαιώνεται, το στέλεχος να στέλνεται σε ένα πρότυπο εργαστήριο. Μέχρι να υπάρξει απόδειξη σχετικά με την κλινική ανταπόκριση για επιβεβαιωμένα στελέχη με MIC πάνω από τα τρέχοντα σημεία ανθεκτικότητας, πρέπει να αναφέρονται ως ανθεκτικά.

³ Η ευαισθησία των staphylococci στη meropenem, συνάγεται από την ευαισθησία στη methicillin.

⁴ Τα όρια ευαισθησίας στη meropenem της *Neisseria meningitidis* αφορούν μόνο τη μηνιγγίτιδα.

⁵ Τα μη σχετιζόμενα με είδη όρια, έχουν καθοριστεί κυρίως με βάση τα δεδομένα PK/PD και είναι ανεξάρτητα από τις κατανομές του MIC για συγκεκριμένα είδη. Είναι για χρήση μόνο για είδη που δεν αναφέρονται στον πίνακα και στις σημειώσεις.

-- Τα test ευαισθησίας δεν συνιστώνται όταν τα στελέχη δεν είναι στόχος για θεραπεία με φαρμακευτικό προϊόν.

Η συχνότητα επίκτητης αντοχής μπορεί να ποικίλλει γεωγραφικά και χρονικά για επιλεγμένα είδη και οι τοπικές πληροφορίες για την αντοχή είναι επιθυμητές, ιδιαίτερα για τη θεραπεία σοβαρών λοιμώξεων. Όπου είναι απαραίτητη, συμβουλή εμπειρογνώμονα θα πρέπει να ζητηθεί όπου η τοπική επίπτωση αντοχής είναι τέτοια, ώστε η χρήση του παράγοντα σε τουλάχιστον κάποιους τύπους μολύνσεων είναι υπό αμφισβήτηση.

Ο ακόλουθος πίνακας παθογόνων μικροβίων προήλθε από την κλινική εμπειρία και τις

θεραπευτικές οδηγίες.

Τα συνήθως ευαίσθητα είδη

Gram-θετικά αερόβια

Enterococcus faecalis^s

Staphylococcus aureus (ευαίσθητα στη μεθυκιλλίνη)^ε

Staphylococcus species (ευαίσθητα στη μεθικιλίνη), συμπεριλαμβανομένου του

Staphylococcus epidermidis

Streptococcus agalactiae (Group B)

Streptococcus milleri group (*S. anginosus*, *S. constellatus* και *S. intermedius*)

Streptococcus pneumoniae

Streptococcus pyogenes (Group A)

Gram-αρνητικά αερόβια

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

Gram-θετικά αναερόβια

Clostridium perfringens

Peptoniphilus asaccharolyticus

Peptostreptococcus species (including *P. micros*, *P. anaerobius*, *P. magnus*)

Gram-αρνητικά αναερόβια

Bacteroides caccae

Bacteroides fragilis group

Prevotella bivia

Prevotella disiens

Είδη στα οποία η επίκτητη ανθεκτικότητα μπορεί να είναι πρόβλημα

Gram-θετικά αερόβια

Enterococcus faecium^{s†}

Gram-αρνητικά αερόβια

Acinetobacter species

Burkholderia cepacia

Pseudomonas aeruginosa

Οργανισμοί με εγγενή αντοχή

Gram-αρνητικά αερόβια

Stenotrophomonas maltophilia

Legionella species

Άλλοι μικροοργανισμοί
Chlamydophila pneumoniae
Chlamydophila psittaci
Coxiella burnetii
Mycoplasma pneumoniae

[§] Στελέχη που δείχνουν φυσική ενδιάμεση ευαισθησία.

^ε Όλοι οι staphylococci που είναι ανθεκτικοί στη methicillin, είναι ανθεκτικοί στη meropenem.

[†] Βαθμός ανθεκτικότητας $\geq 50\%$ σε μία ή περισσότερες χώρες της Ε.Ε.

5.2 Φαρμακοκινητικές Ιδιότητες

Σε υγιή άτομα ο μέσος χρόνος ημίσειας ζωής στο πλάσμα είναι περίπου 1 ώρα, ο μέσος όγκος κατανομής είναι περίπου 0,25l/kg (11-27)l και η μέση κάθαρση είναι 287ml/min στα 250mg και μειώνεται στα 205ml/min στα 2g. Δόσεις 500, 1000 και 2000mg, που εγχύονται πάνω από 30 λεπτά, δίνουν μέση τιμή μέγιστης συγκέντρωσης C_{max} περίπου 23, 49 και 115μg/ml αντιστοίχως και οι αντίστοιχες τιμές AUC ήταν 39,3, 62,3 και 153μg.h/ml. Μετά από έγχυση άνω των 5 λεπτών, οι τιμές C_{max} είναι 52 και 112μg/ml σε δόσεις των 500 και των 1000mg αντιστοίχως. Όταν χορηγούνται πολλαπλές δόσεις σε άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, δεν παρατηρείται συσσώρευση της meropenem.

Σε μελέτη 12 ασθενών χορηγήθηκε meropenem 1000mg κάθε 8 ώρες μετεγχειρητικά για ενδοκοιλιακή λοίμωξη. Η μελέτη έδειξε συγκρίσιμο C_{max} και ημίσεια ζωή με φυσιολογικά άτομα αλλά μεγαλύτερο όγκο κατανομής 27l.

Κατανομή

Η μέση σύνδεση της meropenem με την πρωτεΐνη του πλάσματος ήταν περίπου 2% και ήταν ανεξάρτητη από τη συγκέντρωση. Μετά από ταχεία χορήγηση (5 λεπτά ή λιγότερο), η φαρμακοκινητική είναι δι-εκθετική, αλλά αυτό είναι λιγότερο εμφανές μετά από 30 λεπτά έγχυσης.

Η meropenem έχει δείξει ότι διεισδύει καλά σε πολλά σωματικά υγρά και ιστούς, συμπεριλαμβανομένων των πνευμόνων, των βρογχικών εκκρίσεων, της χολής, του εγκεφαλονωτιαίου υγρού, των γυναικολογικών ιστών, του δέρματος, της περιτονίας, των μυών και του περιτοναϊκού υγρού.

Μεταβολισμός

Η meropenem μεταβολίζεται με υδρόλυση του δακτυλίου της β-λακτάμης σε ένα μικροβιολογικά ανενεργό μεταβολίτη. In vitro η meropenem έδειξε μειωμένη ευαισθησία στην υδρόλυση από την ανθρώπινη dehydropeptidase-I (DHP-I) σε σύγκριση με την imipenem και δεν είναι απαραίτητη η συγχορήγηση αναστολέα DHP-I.

Αποβολή

Η meropenem αποβάλλεται αναλλοίωτη πρωταρχικά από τα νεφρά, περίπου 70% (50-75%) της δόσης αποβάλλεται αναλλοίωτο μέσα σε 12 ώρες. Το 28% ανακτάται ως ο μικροβιολογικά ανενεργός μεταβολίτης. Η αποβολή από τα κόπρανα αντιπροσωπεύει μόνο περίπου το 2% της δόσης. Η μέτρηση της νεφρικής κάθαρσης και η επίδραση της προβενεσίδης, δείχνουν ότι η meropenem υφίσταται διήθηση και σωληναριακή έκκριση.

Νεφρική ανεπάρκεια

Η νεφρική δυσλειτουργία έχει ως αποτέλεσμα υψηλότερο AUC στο πλάσμα και μεγαλύτερο

χρόνο ημίσειας ζωής για τη meropenem. Η τιμή AUC αυξάνεται κατά 2,4 φορές σε ασθενείς με μέτρια δυσλειτουργία (CrCL 33-74ml/min), 5 φορές σε σοβαρή δυσλειτουργία (CrCL 4-23ml/min) και 10 φορές σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοδιύλιση (CrCL<2ml/min) όταν συγκρίνονται με υγιή άτομα (CrCL>80 ml/min). Το AUC του μικροβιολογικά ανενεργού μεταβολίτη με ανοικτό δακτύλιο, είναι σημαντικά αυξημένο σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Συνιστάται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.2)

Η meropenem αποβάλλεται με αιμοδιύλιση, με κάθαρση κατά τη διάρκεια της αιμοδιύλισης περίπου 4 φορές μεγαλύτερη απ'ότι σε ασθενείς με ανουρία

Ηπατική ανεπάρκεια

Μια μελέτη σε ασθενείς με αλκοολική κίρρωση, δεν έδειξε καμία επίδραση της ηπατικής νόσου στη φαρμακοκινητική της meropenem μετά από επαναλαμβανόμενες δόσεις.

Ενήλικες

Φαρμακοκινητικές μελέτες που διεξήχθησαν σε ασθενείς, δεν έδειξαν σημαντικές φαρμακοκινητικές διαφορές σε σχέση με υγιή άτομα με ισοδύναμη νεφρική λειτουργία. Ένα πληθυσμιακό μοντέλο που αναπτύχθηκε από στοιχεία 79 ασθενών με ενδοκοιλιακή λοίμωξη ή πνευμονία, έδειξε μια εξάρτηση του κεντρικού όγκου από το βάρος και της κάθαρσης από την κάθαρση κρεατινίνης και την ηλικία.

Παιδιά

Η φαρμακοκινητική στα βρέφη και στα παιδιά με λοίμωξη στις δόσεις 10, 20 και 40 mg/kg, έδειξε τιμές C_{max} περίπου ίδιες με τους ενήλικες στις δόσεις 500mg, 1000mg και 2000mg αντιστοίχως. Η σύγκριση έδειξε σταθερή φαρμακοκινητική μεταξύ των δόσεων και της ημίσειας ζωής παρόμοια με αυτή που παρατηρήθηκε στους ενήλικες σε όλα τα παιδιά αλλά στα μικρότερα άτομα (<6μηνών t_{1/2} 1,6 ώρες). Η μέση τιμή κάθαρσης της meropenem ήταν 5,8 ml/min/kg (6-12 ετών), 6,2 ml/min/kg (2-5 ετών), 5,3 ml/min/kg (6-23 μηνών) και 4,3 ml/min/kg (2-5μηνών). Περίπου 60% της δόσης αποβάλλεται στα ούρα για πάνω από 12 ώρες ως meropenem με ένα επιπλέον 12% ως μεταβολίτη. Οι συγκεντρώσεις της meropenem στο ENY των παιδιών με μηνιγγίτιδα είναι περίπου 20% των ταυτόχρονων συγκεντρώσεων στο πλάσμα, αν και υπάρχει σημαντική ατομική μεταβλητότητα.

Η φαρμακοκινητική της meropenem στα νεογνά που χρειάζονται αντιμικροβιακή θεραπεία, έδειξε μεγαλύτερη κάθαρση στα νεογνά με μεγαλύτερη χρονολογική ηλικία ή διάρκεια κύησης με συνολική ημίσεια ζωή 2,9 ώρες. Ο εξομοιωτής Monte Carlo, βασιζόμενος στο πληθυσμιακό μοντέλο PK, έδειξε ότι με το δοσολογικό σχήμα 20 mg/kg κάθε 8 ώρες πέτυχε 60% T/MIC για την *P. aeruginosa* σε 95% των πρόωρων και 91% των φυσιολογικών νεογνών.

Ηλικιωμένοι

Φαρμακοκινητικές μελέτες σε υγιή ηλικιωμένα άτομα (65-80 ετών), έδειξαν μείωση της κάθαρσης του πλάσματος, η οποία συνδέεται με τη μείωση λόγω ηλικίας της κάθαρσης κρεατινίνης και μια μικρότερη μείωση της εξωνεφρικής κάθαρσης. Δε χρειάζεται προσαρμογή της δόσης σε ηλικιωμένους ασθενείς εκτός από τις περιπτώσεις με μέτρια έως σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.2)

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Μελέτες σε πειραματόζωα δείχνουν ότι η meropenem είναι καλά ανεκτή από τα νεφρά. Ιστολογικές ενδείξεις βλάβης του νεφρικού σωληναρίου ήταν ορατές σε ποντίκια και σκυλιά μόνο σε δόσεις άνω των 2000mg/kg σε εφ'άπαξ χορήγηση και σε πιθήκους σε δόσεις 500mg/kg σε μελέτη 7 ημερών.

Η meropenem είναι γενικά καλά ανεκτή από το κεντρικό νευρικό σύστημα. Επιδράσεις φάνηκαν σε οξείες τοξικολογικές μελέτες σε τρωκτικά που έλαβαν δόσεις που υπερβαίνουν τα 1000mg/kg.

Για μια ενδοφλέβια δόση meropenem, το LD₅₀ στα τρωκτικά είναι μεγαλύτερο από 2000mg/kg.

Σε μελέτη επαναλαμβανόμενων δόσεων διάρκειας 6 μηνών φάνηκαν ελαφριές επιδράσεις, συμπεριλαμβανομένης μείωσης των παραμέτρων των ερυθρών αιμοπεταλίων των σκύλων.

Δεν υπήρξαν στοιχεία που να δείχνουν μεταλλαξιογόνες ιδιότητες σε ένα συμβατικό test battery, ούτε στοιχεία για τοξικότητα κατά την αναπαραγωγή και για τερατογένεση σε μελέτες που διεξήχθησαν σε αρουραίους με δόση έως 750 mg/kg και πιθήκους με δόση έως 360 mg/kg. Αυξημένη συχνότητα αποβολών παρατηρήθηκε με δόση 500 mg/kg σε προκαταρκτική μελέτη σε πιθήκους.

Δεν υπήρξαν στοιχεία αυξημένης ευαισθησίας στη meropenem σε νεαρά ζώα σε σύγκριση με αυτά της μεγαλύτερης ηλικίας. Η ενδοφλέβια μορφή ήταν καλά ανεκτή στις μελέτες σε πειραματόζωα.

Ο μοναδικός μεταβολίτης της meropenem εμφάνισε παρόμοιο προφίλ χαμηλής τοξικότητας στις μελέτες σε πειραματόζωα.

6 ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Το MEROZAN περιέχει ως έκδοχο anhydrous sodium carbonate.

6.2 Ασυμβατότητες

Το MEROZAN είναι συμβατό με τα υγρά εγχύσεως τα οποία αναφέρονται στην παράγραφο 6.4. Το MEROZAN δεν πρέπει να αναμιγνύεται ή να προστίθεται σε άλλα φάρμακα.

6.3 Διάρκεια ζωής

Το MEROZAN έχει διάρκεια ζωής 36 μήνες.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Να φυλάσσεται σε θερμοκρασία δωματίου (κάτω των 25°C).

Συνιστάται να χρησιμοποιούνται προσφάτως παρασκευασμένα διαλύματα MEROZAN για ενδοφλέβια ένεση ή έγχυση. Ωστόσο, ανασυσταμένα διαλύματα MEROZAN διατηρούν ικανοποιητική δραστηριότητα σε θερμοκρασία δωματίου (μέχρι 25°C) ή σε ψυγείο (4°C)

σύμφωνα με τον ακόλουθο πίνακα:

Φιαλίδια ανασυσταμένα με:	Ώρες σταθερότητας διαλύματος	
	Σε θερμοκρασία μέχρι 25°C	Σε θερμοκρασία 4°C
Water for Injections για επαναλαμβανόμενες ενέσεις (bolus)	8 hr	48 hr
Διαλύματα (1-20 µg/ml) παρασκευασμένα με :	Ώρες σταθερότητας διαλύματος	
	Σε θερμοκρασία μέχρι 25°C	Σε θερμοκρασία 4°C
0.9% Sodium Chloride	8 hr	48 hr
5% Glucose	3 hr	14 hr
5% Glucose και 0.225% Sodium Chloride	3 hr	14 hr
5% Glucose και 0.9% Sodium Chloride	3 hr	14 hr
5% Glucose και 0.15% Potassium Chloride	3 hr	14 hr
2.5% Mannitol ενδοφλεβίου εγχύσεως	3 hr	14 hr
10% Mannitol ενδοφλεβίου εγχύσεως	3 hr	14 hr
Normosol-M σε 5% Glucose ενδοφλεβίου εγχύσεως	3 hr	14 hr
10% Glucose	2 hr	8 hr
5% Glucose και 0.02% Sodium Bicarbonate ενδοφλεβίου εγχύσεως	2 hr	8 hr

Τα διαλύματα MEROZAN δεν πρέπει να καταψύχονται.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Γυάλινα φιαλίδια τύπου III, με ελαστικά πώματα τύπου I, σφραγισμένα με προστατευτικό κάλυμα αλουμινίου.

Συσκευασία

Κουτί με 1 Φιαλίδιο που περιέχει 500 mg Meropenem.

Κουτί με 10 Φιαλίδια που περιέχουν 500 mg Meropenem .

Κουτί με 1 Φιαλίδιο που περιέχει 1000 mg Meropenem.

Κουτί με 10 Φιαλίδια που περιέχουν 1000 mg Meropenem.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Ένεση

Η meropenem που θα χρησιμοποιηθεί για ενδοφλέβια bolus ένεση πρέπει να ανασυσταθεί με στείρο νερό για ενέσεις.

Έγχυση

Για ενδοφλέβια έγχυση τα φιαλίδια με τη meropenem πρέπει να ανασυσταθούν με 0,9% χλωριούχο νάτριο ή με διαλύματα γλυκόζης για έγχυση 5%.

Κάθε φιαλίδιο είναι για μία μόνο χρήση.

Η συνήθης τεχνική ασηψίας πρέπει να ακολουθείται κατά την προετοιμασία του διαλύματος και τη χορήγηση.

Ανακινήστε το διάλυμα πριν τη χρήση.

Κάθε μη χρησιμοποιηθέν προϊόν ή υπόλειμμα, πρέπει να απορριφθεί σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7 ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

DEMO ABEE, Βιομηχανία Φαρμάκων, 21^ο χλμ Εθνικής οδού Αθηνών-Λαμίας, 14568 Κρυονέρι, Αθήνα. Τηλ. 210 8161802, Fax 210 8161587.

8 ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

MEROZAN PD. I.S. INF. 1000mg/vial: 17556/10

MEROZAN PD. I.S. INF. 500mg/vial: 17555/10

9 ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

MEROZAN PD. I.S. INF. 1000mg/vial: 15/04/2008

MEROZAN PD. I.S. INF. 500mg/vial: 15/04/2008

10 ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

05/2010