

# ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

## **Merovia®** Meropenem

### 1. ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ

**Merovia®**

### 2. ΠΕΡΙΕΚΤΙΚΟΤΗΤΕΣ ΚΑΙ ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

<b>Φιαλίδιο για ενδοφλέβια ένεση ή έγχυση</b>	<b>MEROVIA 500 mg</b>	<b>MEROVIA 1 g</b>
<b>Δραστικό συστατικό</b> Meropenem trihydrate	570 mg	1140 mg
Ισοδύναμη με Meropenem anhydrous	500 mg	1000 mg
<b>Έκδοχο</b> Anhydrous sodium carbonate	104 mg	208 mg

### 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις για ενέσιμο διάλυμα ή για διάλυμα προς έγχυση.

### 4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

#### 4.1. Θεραπευτικές ενδείξεις

Το **Merovia®** ενδείκνυται για την αντιμετώπιση σε ενήλικες των ακόλουθων λοιμώξεων που προκαλούνται από ένα ή περισσότερα είδη βακτηριδίων ευαίσθητων στη Meropenem (βλέπε φάσμα ευαισθησίας):

- Νοσοκομειακές πνευμονίες, πνευμονίες σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς, πνευμονίες ανθεκτικές σε άλλα αντιμικροβιακά, ευαίσθητες στη Meropenem, σύμφωνα με το φάσμα ευαισθησίας.
- Λοιμώξεις του ουροποιητικού (επιπλεγμένες και μη επιπλεγμένες)
- Ενδοκοιλιακές λοιμώξεις
- Γυναικολογικές λοιμώξεις, όπως ενδομητρίτιδα και φλεγμονώδεις παθήσεις της πυέλου.
- Λοιμώξεις του δέρματος και των μαλακών μοριών.

- Μηνιγγίτιδα.
- Σηπτικό σύνδρομο.
- Εμπειρική θεραπεία σε υποψία λοιμώξεων σε ασθενείς με πυρετό και βαρεία ουδετεροπενία.
- Η Meropenem έχει χορηγηθεί ενδοφλεβίως με αποτελεσματικότητα σε ασθενείς με κυστική ίνωση και χρόνιες λοιμώξεις του κατώτερου αναπνευστικού, ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με άλλους αντιβακτηριακούς παράγοντες. Δεν επιτεύχθηκε πάντοτε εκρίζωση του μικροοργανισμού.

Επίσης ενδείκνυται για την αντιμετώπιση σε παιδιά ηλικίας άνω των 3 μηνών των ανωτέρω λοιμώξεων, εκτός των γυναικολογικών, του δέρματος και των μαλακών μορίων και των μη επιπλεγμένων λοιμώξεων του ουροποιητικού.

Η Meropenem ενδείκνυται μόνη της ή σε συνδυασμό με άλλους αντιμικροβιακούς παράγοντες στη θεραπεία πολυμικροβιακών λοιμώξεων.

#### 4.2. Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

##### **ΕΝΗΛΙΚΕΣ**

Η δοσολογία και η διάρκεια της θεραπείας καθορίζονται ανάλογα με το είδος, τη σοβαρότητα της λοίμωξης και την κατάσταση του ασθενούς. Η συνιστώμενη ημερήσια δοσολογία είναι η ακόλουθη:

500 mg iv κάθε 8 ώρες σε πνευμονίες, στη θεραπεία λοιμώξεων του ουροποιητικού, σε γυναικολογικές λοιμώξεις όπως ενδομητρίτιδα και φλεγμονώδεις παθήσεις της πυέλου και σε λοιμώξεις του δέρματος και των μαλακών μορίων.

1g iv κάθε 8 ώρες στη θεραπεία νοσοκομειακής πνευμονίας – περιτονίτιδας, σε υποψία λοιμώξεων σε ουδετεροπενικούς ασθενείς και σε σηψαιμία.

Στη μηνιγγίτιδα και σε πνευμονικές λοιμώξεις σε ασθενείς με κυστική ίνωση, η συνιστώμενη δοσολογία είναι 2 g κάθε 8 ώρες. Όπως και με άλλα αντιψευδομοναδικά αντιβιοτικά, ιδιαίτερη προσοχή συνιστάται κατά τη χρήση της Meropenem ως μονοθεραπεία σε ασθενείς σε κρίσιμη κατάσταση, με γνωστή ή ύποπτη λοίμωξη των κατωτέρων αναπνευστικών οδών από *Pseudomonas aeruginosa*. Όταν αντιμετωπίζονται λοιμώξεις από *Pseudomonas aeruginosa* συνιστάται τακτικός έλεγχος της ευαισθησίας. Το **Meronia**<sup>®</sup> πρέπει να χορηγείται με ενδοφλέβια bolus ένεση διάρκειας περίπου 5 λεπτών ή με ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας περίπου 15-30 λεπτών (βλέπε 6.2/6.4 για οδηγίες ανασύστασης).

##### **Δοσολογία σε ενήλικες με ελαττωμένη νεφρική λειτουργία**

Η δοσολογία πρέπει να μειωθεί σε ασθενείς με καθαρή κρεατινίνης μικρότερη των 51 ml/min σύμφωνα με τον παρακάτω πίνακα:

Κάθαρη κρεατινίνης (ml/min)	Δόση (βάσει μονάδων δόσεων των 500 mg, 1g)	Συχνότητα

26-50	1 μονάδα δόσης	Κάθε 12 ώρες
10-25	½ μονάδα δόσης	Κάθε 12 ώρες
<10	½ μονάδα δόσης	Κάθε 24 ώρες

Η Meropenem απομακρύνεται με την αιμοδιύλιση. Εάν είναι απαραίτητη η συνεχής θεραπεία με **Merovia**<sup>®</sup>, συνιστάται η μονάδα δόσης (βάσει του είδους και της σοβαρότητας της λοίμωξης) να χορηγείται αμέσως μετά το τέλος της διαδικασίας αιμοδιύλισης, ώστε να αποκατασταθούν θεραπευτικά δραστικές συγκεντρώσεις στο πλάσμα.

Δεν υπάρχει εμπειρία με το **Merovia**<sup>®</sup> σε ασθενείς υπό περιτοναϊκή διάλυση.

### Χρήση σε ενήλικες με ηπατική ανεπάρκεια

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια. (Βλέπε επίσης 4.4 “Ιδιαίτερες Προειδοποιήσεις και Ιδιαίτερες Προφυλάξεις κατά τη χρήση”).

### ΗΛΙΚΙΩΜΕΝΟΙ

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

### ΠΑΙΔΙΑ

Για βρέφη και παιδιά άνω των 3 μηνών και μέχρι 12 ετών, η ενδοφλέβια δόση είναι 10-40 mg/kg κάθε 8 ώρες, ανάλογα με το είδος και τη σοβαρότητα της λοίμωξης, τη γνωστή ή αναμενόμενη ευαισθησία του παθογόνου και την κατάσταση του ασθενούς. Σε παιδιά βάρους άνω των 50 kg να χορηγείται η δοσολογία ενηλίκων.

#### Εξαιρέσεις:

1. Εμπύρετα επεισόδια σε ουδετεροπενικούς ασθενείς: η δόση πρέπει να είναι 20 mg/kg κάθε 8 ώρες.
2. Μηνιγγίτιδα/Κυστική ίνωση: η δόση πρέπει να είναι 40mg/kg κάθε 8 ώρες.

Το Merovia πρέπει να χορηγείται με ενδοφλέβια Bolus ένεση διάρκειας περίπου 5 λεπτών ή με ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας περίπου 15 έως 30 λεπτών.

Δεν υπάρχει εμπειρία σε παιδιά με νεφρική ανεπάρκεια.

### Ανασύσταση, Συμβατότητα και Σταθερότητα

Το **Merovia**<sup>®</sup> για χορήγηση με ενδοφλέβια Bolus ένεση, πρέπει να ανασυσταθεί με στείρο Water for injection (5 ml ανά 250 mg Meropenem), οπότε παρέχει συγκέντρωση περίπου 50 mg/ml. Τα ανασυσταμένα διαλύματα είναι διαυγή ή ελαφρώς κίτρινα.

Το **Merovia**<sup>®</sup> για ενδοφλέβια έγχυση μπορεί να ανασυσταθεί με 0.9% sodium chloride ισότονο διάλυμα ή με άλλα συμβατά υγρά εγχύσεως (50-200ml) (βλέπε 6.4).

Συνιστάται να χρησιμοποιούνται προσφάτως παρασκευασμένα διαλύματα **Merovia**<sup>®</sup> για ενδοφλέβια ένεση ή έγχυση. Ωστόσο, ανασυσταμένα διαλύματα Merovia διατηρούν ικανοποιητική δραστητικότητα σε θερμοκρασία δωματίου (μέχρι 25<sup>0</sup>C) ή σε ψυγείο (4<sup>0</sup>C) (βλέπε 6.4).

Το **Merovia**<sup>®</sup> δεν πρέπει να αναμιγνύεται ή να προστίθεται σε άλλα φάρμακα.

Τα διαλύματα Merovia δεν πρέπει να καταψύχονται.

### 4.3. Αντενδείξεις

Το **Merovia**<sup>®</sup> αντενδείκνυται σε ασθενείς που έχουν εμφανίσει υπερευαισθησία σε αυτό το προϊόν ή σε καρβαπενέμες, πενικιλίνες ή άλλα αντιβιοτικά β-λακτάμης.

### 4.4. Ιδιαίτερες Προειδοποιήσεις και Ιδιαίτερες Προφυλάξεις κατά τη Χρήση

Ασθενείς με ιστορικό υπερευαισθησίας στις καρβαπενέμες, πενικιλίνες ή άλλα αντιβιοτικά β-λακτάμης, μπορεί επίσης να εμφανίσουν υπερευαισθησία στο **Merovia**<sup>®</sup>. Όπως με όλα τα αντιβιοτικά β-λακτάμης, έχουν αναφερθεί σπάνια αντιδράσεις υπερευαισθησίας (βλέπε 4.8 “Ανεπιθύμητες Ενέργειες”). Όπως και με άλλα αντιβιοτικά μπορεί να εμφανιστεί ανάπτυξη μη ευαίσθητων μικροοργανισμών και επομένως είναι αναγκαία η συνεχής παρακολούθηση κάθε ασθενούς.

Η χρήση σε λοιμώξεις από σταφυλόκοκκους ανθεκτικούς στη methicillin δεν συνιστάται.

Σπάνια, ψευδομεμβρανώδης κολίτιδα έχει παρατηρηθεί με το **Merovia**<sup>®</sup> όπως και με όλα ουσιαστικά τα αντιβιοτικά. Επομένως η διάγνωση ψευδομεμβρανώδους κολίτιδας θα πρέπει να εξετάζεται σε περιπτώσεις ασθενών που αναπτύσσουν διάρροια με τη χρήση του **Merovia**<sup>®</sup>. Η συγχορήγηση του **Merovia**<sup>®</sup> με δυνητικώς νεφροτοξικά φάρμακα πρέπει να εξετάζεται με προσοχή. Για δοσολογία βλέπε 4.2.

#### Παιδιατρική Χρήση

Η αποτελεσματικότητα και η ανοχή δεν έχουν τεκμηριωθεί σε βρέφη κάτω των 3 μηνών, επομένως το **Merovia**<sup>®</sup> δεν συνιστάται για χρήση σε βρέφη μικρότερα των 3 μηνών.

### 4.5. Αλληλεπιδράσεις με άλλα Φάρμακα ή άλλες Μορφές Αλληλεπιδράσεων

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 συγκέντρωση της στο πλάσμα. Καθώς η δραστηριότητα και η διάρκεια δράσης της δόσης του **Merovia**<sup>®</sup> χωρίς τη χορήγηση προβενεσίδης είναι επαρκείς, η συγχορήγηση Merovia και προβενεσίδης δεν συνιστάται.

Η πιθανή επίδραση του **Merovia**<sup>®</sup> στη σύνδεση με τις πρωτεΐνες ή στο μεταβολισμό άλλων φαρμάκων δεν έχει μελετηθεί. Ωστόσο η σύνδεσή του **Merovia**<sup>®</sup> με τις πρωτεΐνες είναι τόσο μικρή ώστε δεν αναμένονται αλληλεπιδράσεις με άλλες ενώσεις με βάση αυτόν τον μηχανισμό. Το **Merovia**<sup>®</sup> έχει χορηγηθεί ταυτόχρονα με πολλά άλλα φάρμακα χωρίς εμφανείς αλληλεπιδράσεις. Το **Merovia**<sup>®</sup> μπορεί να ελαττώσει τα επίπεδα του βαλπροϊκού οξέος στον ορό και σε μερικούς ασθενείς μπορεί να μην επιτευχθούν θεραπευτικά επίπεδα. Ωστόσο, δεν έχουν διεξαχθεί ειδικές μελέτες σχετικά με πιθανές αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα εκτός της προβενεσίδης.

#### 4.6. Κύηση και Γαλουχία

**Κύηση:** Η ασφάλεια του Merovia® στην ανθρώπινη κύηση δεν έχει τεκμηριωθεί. Μελέτες σε πειραματόζωα δεν έχουν δείξει δυσμενείς επιδράσεις στο αναπτυσσόμενο έμβρυο. Το Merovia® δεν πρέπει να χρησιμοποιείται στην κύηση εκτός εάν το αναμενόμενο όφελος δικαιολογεί τον ενδεχόμενο κίνδυνο στο έμβρυο. Σε κάθε περίπτωση, θα πρέπει να χρησιμοποιείται υπό την άμεση επίβλεψη του γιατρού.

**Γαλουχία:** Η Meropenem ανιχνεύεται σε πολύ χαμηλές συγκεντρώσεις στο γάλα ζώων. Το Merovia® δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε θηλάζουσες γυναίκες εκτός εάν το αναμενόμενο όφελος δικαιολογεί τον ενδεχόμενο κίνδυνο για το βρέφος.

#### 4.7. Επίδραση στην Ικανότητα Οδήγησης ή Χειρισμού Μηχανημάτων

Δεν υπάρχουν στοιχεία, αλλά δεν αναμένεται ότι το Merovia® θα έχει επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

#### 4.8. Ανεπιθύμητες ενέργειες

Το Merovia® είναι γενικά καλά ανεκτό και οι ανεπιθύμητες ενέργειες σπάνια οδηγούν σε διακοπή της θεραπείας. Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι σπάνιες. Οι περισσότερες από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν σε ποσοστό μικρότερο του 1% των ασθενών:

**Τοπικές αντιδράσεις στο σημείο της ενδοφλέβιας ένεσης:**

Φλεγμονή, θρομβοφλεβίτιδα, πόνος στο σημείο της ένεσης.

**Συστηματικές αλλεργικές αντιδράσεις:**

Σπάνια μπορεί να εμφανισθούν συστηματικές αλλεργικές αντιδράσεις (υπερευαισθησία) μετά τη χορήγηση Meropenem. Αυτές οι αντιδράσεις μπορεί να περιλαμβάνουν αγγειοοίδημα και εκδηλώσεις αναφυλαξίας.

**Δερματικές αντιδράσεις:**

Εξάνθημα, κνησμός, κνίδωση. Σπάνια έχουν παρατηρηθεί σοβαρές δερματικές αντιδράσεις, όπως πολύμορφο ερύθημα, σύνδρομο Stevens-Johnson και τοξική επιδερμική νεκρόλυση.

**Γαστρεντερικό:** Κοιλιακός πόνος, ναυτία, έμετος, διάρροια.

**Αίμα:** Θρομβοκυτταραιμία, θρομβοκυτοπενία, ηωσινοφιλία, λευκοπενία, και ουδετεροπενία (περιλαμβανομένων πολύ σπάνιων περιπτώσεων ακοκκιοκυτταραιμίας). Μπορεί να αναπτυχθεί θετικό άμεσο ή έμμεσο test Coombs σε μερικά άτομα. Έχει αναφερθεί ελάττωση του χρόνου μερικής θρομβοπλαστικής.

**Ηπατική λειτουργία:** Έχει αναφερθεί αύξηση των επιπέδων στον ορό της χολερυθρίνης, των τρανσαμινασών, της αλκαλικής φωσφατάσης και της γαλακτικής αφυδρογονάσης, μόνων ή σε συνδυασμό.

**Κεντρικό Νευρικό σύστημα:** Πονοκέφαλος, παραισθήσεις. Σπάνια έχουν αναφερθεί σπασμοί, αν και δεν έχει αποδειχθεί άμεση σχέση.

**Άλλες:** Στοματική και κολπική καντιδίαση.

#### 4.9. Υπερδοσολογία - Αντιμετώπιση

Από λάθος υπερδοσολογία μπορεί να συμβεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας, ειδικά σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια. Η αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας πρέπει να είναι συμπτωματική. Σε φυσιολογικά άτομα θα γίνει ταχεία νεφρική απέκκριση. Σε άτομα με ελαττωμένη νεφρική λειτουργία, η αιμοδιύλιση θα απομακρύνει τη Meropenem και το μεταβολίτη της.

### 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

#### 5.1. Φαρμακοδυναμικές Ιδιότητες

Η Meropenem είναι καρβαπενέμη για παρεντερική χρήση, σταθερή στην ανθρώπινη dehydropeptidase-1 (DHP-1).

Η meropenem ασκεί βακτηριοκτόνο δράση παρεμβαίνοντας στην σύνθεση του κυτταρικού τοιχώματος των βακτηρίων. Η ευκολία με την οποία εισχωρεί στα κυτταρικά τοιχώματα των βακτηρίων, το υψηλό επίπεδο σταθερότητας έναντι όλων των β-λακταμασών με σερίνη και η χαρακτηριστική της συγγένεια προς τις πρωτεΐνες που συνδέονται με την πενικιλίνη, εξηγούν την ισχυρή βακτηριοκτόνο δράση της Meropenem εναντίον ενός ευρέος φάσματος αερόβιων και αναερόβιων βακτηριδίων. Οι βακτηριοκτόνες συγκεντρώσεις είναι κατά κανόνα το πολύ διπλάσιες των ελαχίστων ανασταλτικών πυκνοτήτων (ΕΑΠ). Η Meropenem είναι σταθερή στα τεστ ευαισθησίας και τα τεστ αυτά μπορούν να γίνουν με τις συνηθισμένες μεθόδους. Τα τεστ in vitro δείχνουν ότι η Meropenem δρα συνεργικά με διάφορα αντιβιοτικά. Έχει αποδειχθεί τόσο in vitro όσο και in vivo ότι η meropenem εμφανίζει μετα-αντιβιοτική δράση εναντίον gram-θετικών και gram-αρνητικών μικροοργανισμών.

Για το **Merovia**<sup>®</sup> συνιστάται μια μόνο ομάδα κριτηρίων ευαισθησίας που βασίζονται στην φαρμακοκινητική και στη συσχέτιση των κλινικών και μικροβιολογικών αποτελεσμάτων με τη διάμετρο ζώνης και τις ελάχιστες ανασταλτικές πυκνότητες (ΕΑΠ) των παθογόνων μικροοργανισμών.

ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ ΜΙΚΡΟΟΡΓΑΝΙΣΜΩΝ	ΜΕΘΟΔΟΣ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ	
	Διάμετρος ζώνης (mm)	ΕΑΠ (breakpoints) (mg/ml)
Ευαίσθητοι	≥14	≤4
Ενδιάμεσης ευαισθησίας	12-13	8
Ανθεκτικοί	≤11	≥16

Το αντιβακτηριακό φάσμα της Meropenem in vitro περιλαμβάνει την πλειονότητα των κλινικά σημαντικών Gram-θετικών και gram-αρνητικών, αερόβιων και αναερόβιων στελεχών βακτηρίων, όπως φαίνονται παρακάτω:

#### **Gram-θετικά αερόβια**

Bacillus spp, Corynebacterium diphtheriae, Enterococcus faecalis, Enterococcus liquifaciens, Enterococcus avium, Erysipelathix rhysiopathiae, Listeria monocytogenes, Lactobacillus spp., Nocardia asteroides, Staphylococcus aureus, Staphylococci coagulase-αρνητικοί,

περιλαμβανομένων και των *staphylococcus epidermidis*, *staphylococcus saprophyticus*, *staphylococcus capitis*, *staphylococcus cohnii*, *staphylococcus xylosus*, *staphylococcus warneri*, *staphylococcus hominis*, *staphylococcus simulans*, *staphylococcus intermedius*, *staphylococcus sciuri*, *staphylococcus lugdunensis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus equi*, *Streptococcus bovis*, *Streptococcus mitis*, *Streptococcus mitior*, *Streptococcus milleri*, *Streptococcus sanguis*, *Streptococcus viridans*, *Streptococcus salivarius*, *Streptococcus morbillorum*, *Streptococcus cremoris*, *Streptococcus group G*, *Streptococcus group F*, *Rhodococcus equi*.

### **Gram-αρνητικά αερόβια**

*Achromobacter xylosoxidans*, *Acinetobacter anitratus*, *Acinetobacter lwoffii*, *Acinetobacter baumannii*, *Acinetobacter junii*, *Acinetobacter haemolyticus*, *Aeromonas hydrophila*, *Aeromonas sobria*, *Aeromonas caviae*, *Alcaligenes faecalis*, *Bordetella bronchiseptica*, *Brucella melitensis*, *Campylobacter coli*, *Campylobacter jejuni*, *Citrobacter freundii*, *Citrobacter diversus*, *Citrobacter koseri*, *Citrobacter amalonaticus*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter agglomerans*, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter sakazakii*, *Escherichia Coli*, *Escherichia hermannii*, *Gardnerella vaginalis*, *Haemophilus influenzae* (περιλαμβανομένων και των β-λακταμασών θετικών και ampicillin ανθεκτικών κόκκων), *Haemophilus parainfluenzae*, *Haemophilus ducreyi*, *Helicobacter pylori*, *Neisseria meningitidis*, *Neisseria gonorrhoeae* (περιλαμβανομένων και β-λακταμασών θετικών, penicillin ανθεκτικών και spectinomycin ανθεκτικών κόκκων), *Hafnia alvei*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella aerogenes*, *Klebsiella ozaenae*, *Klebsiella oxytoca*, *Moraxella* (*Branhamella*), *Morganella morganii*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Proteus penneri*, *Providencia rettgeri*, *Providencia stuartii*, *Providencia alcalifaciens*, *Pasteurella multocida*, *Plesiomonas shigelloides*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas putida*, *Pseudomonas alcaligenes*, *Pseudomonas cepacia*, *Pseudomonas fluorescens*, *Pseudomonas stutzeri*, *Pseudomonas pickettii*, *Pseudomonas pseudomallei*, *Pseudomonas acidovorans*, *Salmonella* spp. (περιλαμβανομένης και της *Salmonella enteridis/typhi*), *Serratia marcescens*, *Serratia liquefaciens*, *Serratia rubidaea*, *Shigella sonnei*, *Shigella flexneri*, *Shigella boydii*, *Shigella dysenteriae*, *Vibrio cholerae*, *Vibrio parahaemolyticus*, *Vibrio vulnificus*, *Yersinia enterocolitica*.

### **Αναερόβια βακτήρια**

*Actinomyces odontolyticus*, *Actinomyces meyeri*, *Actinomyces israelii*, *Bacteroides-Plevotella-Porphyrmonas* spp., *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides vulgatus*, *Bacteroides variabilis*, *Bacteroides pneumosintes*, *Bacteroides coagulans*, *Bacteroides uniformis*, *Bacteroides distasonis*, *Bacteroides ovatus*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bacteroides eggerthii*, *Bacteroides capsillois*, *Bacteroides gracilis*, *Bacteroides levii*, *Bacteroides caccae*, *Bacteroides ureolyticus*, *Prevotella buccalis*, *Prevotella melaninogenica*, *Prevotella intermedia*, *Prevotella bivia*, *Prevotella corporis*, *Prevotella splanchnicus*, *Prevotella oralis*, *Prevotella disiens*, *Prevotella rumenicola*, *Prevotella oris*, *Prevotella buccae*, *Prevotella denticola*, *Porphyrmonas asaccharolyticus*,



*Porphyromonas gingivalis*, *Bifidobacterium* spp., *Bilophila wadsworthia*, *Clostridium perfringens*, *Clostridium bifermentans*, *Clostridium ramosum*, *Clostridium sporogenes*, *Clostridium cadaveris*, *Clostridium difficile*, *Clostridium sordellii*, *Clostridium butyricum*, *Clostridium clostridiiformis*, *Clostridium innocuum*, *Clostridium subterminale*, *Clostridium tertium*, *Eubacterium lentum*, *Eubacterium aerofaciens*, *Fusobacterium mortiferum*, *Fusobacterium necrophorum*, *Fusobacterium nucleatum*, *Fusobacterium varium*, *Mobiluncus curtisii*, *Mobiluncus mulieris*, *Peptostreptococcus anaerobius*, *Peptostreptococcus micros*, *Peptostreptococcus saccharolyticus*, *Peptococcus saccharolyticus*, *Peptostreptococcus asaccharolyticus*, *Peptostreptococcus magnus*, *Peptostreptococcus prevotii*, *Propionibacterium acnes*, *Propionibacterium avidium*, *Propionibacterium granulosum*, *Veillonella parvula*, *Wolinella recta*. Τα *Stenotrophomonas* (*Xanthomonas*) *maltophilia*, *Enterococcus faecium* και οι *methicillin* ανθεκτικοί σταφυλόκοκκοι, έχουν βρεθεί ανθεκτικά στη Meropenem

## 5.2. Φαρμακοκινητικές Ιδιότητες

Ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 30 λεπτών μιας δόσης **Merovia**<sup>®</sup>, σε υγιείς εθελοντές, οδηγεί σε μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα περίπου 11 µg/ml για δόση 250 mg, 23 µg/ml για δόση 500 mg και 49 µg/ml για δόση 1g. Ωστόσο, δεν υπάρχει απόλυτη φαρμακοκινητική αναλογία των τιμών της μέγιστης συγκέντρωσης (C<sub>max</sub>) και της επιφάνειας κάτω από την καμπύλη (AUC), ως προς την χορηγούμενη δόση. Επιπλέον, έχει παρατηρηθεί μία ελάττωση στην κάθαρση από το πλάσμα από 287 σε 205 ml/min για δοσολογία 250 mg έως 2 g. Ενδοφλέβια ένεση (bolus) **Merovia**<sup>®</sup> διάρκειας 5 λεπτών σε υγιείς εθελοντές, οδηγεί σε μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα περίπου 52 µg/ml για δόση 500 mg και 112 µg/ml για δόση 1 G.

Ενδοφλέβιες εγχύσεις 1 g διάρκειας 2 λεπτών, 3 λεπτών και 5 λεπτών, συγκρίθηκαν σε τριπλά διασταυρούμενη μελέτη. Οι εγχύσεις αυτής της διάρκειας οδήγησαν σε μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα 110, 91 και 94 µg/ml αντίστοιχα.

Μετά από ενδοφλέβια δόση 500 mg, η συγκέντρωση της Meropenem στο πλάσμα μειώνεται σε 1 µg/ml ή λιγότερο, 6 ώρες μετά τη χορήγηση. Όταν χορηγούνται πολλαπλές δόσεις ανά 8ωρο σε άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία δεν παρατηρείται συσσώρευση meropenem. Σε άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, ο χρόνος ημίσειας ζωής της Meropenem είναι περίπου 1 ώρα. Η σύνδεση της Meropenem με τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι περίπου 2%. Ποσοστό περίπου 70% της ενδοφλεβίως χορηγούμενης δόσης Meropenem ανακτάται αναλλοίωτο στα ούρα μέσα σε 12 ώρες, μετά τις οποίες ανιχνεύεται μικρή περαιτέρω απέκκριση από τα ούρα.

Συγκεντρώσεις Meropenem στα ούρα πάνω από 10 mg/ml διατηρούνται μέχρι 5 ώρες μετά από δόση 500mg.

Δεν παρατηρήθηκε συσσώρευση Meropenem στο πλάσμα ή τα ούρα κατά τη διάρκεια θεραπευτικής αγωγής με Meropenem 500mg χορηγούμενη ανά 8ωρο ή Meropenem 1g χορηγούμενη ανά 6ωρο σε εθελοντές με φυσιολογική νεφρική λειτουργία.

Ο μοναδικός μεταβολίτης της Meropenem είναι μικροβιολογικά ανενεργός.

Η Meropenem διεισδύει στα περισσότερα σωματικά υγρά και ιστούς συμπεριλαμβανομένου του εγκεφαλονωτιαίου υγρού ασθενών με βακτηριακή

μηνιγγίτιδα, επιτυγχάνοντας συγκεντρώσεις μεγαλύτερες αυτών που απαιτούνται για την αναστολή των περισσοτέρων βακτηρίων.

Μελέτες σε παιδιά έδειξαν ότι οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες του **Merovia**<sup>®</sup> που χορηγείται ενδοφλεβίως στα παιδιά είναι ουσιαστικά όμοιες με αυτές που παρατηρούνται στους ενήλικες. Ο χρόνος ημίσειας ζωής της Meropenem ήταν περίπου 1,5-2,3 ώρες σε παιδιά ηλικίας κάτω των 2 ετών. Για δόσεις 10-40mg/kg ακολουθείται γραμμική φαρμακοκινητική.

Φαρμακοκινητικές μελέτες σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια έδειξαν ότι η κάθαρση της Meropenem από το πλάσμα συσχετίζεται με την κάθαρση της κρεατινίνης. Σε άτομα με νεφρική ανεπάρκεια απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας.

Φαρμακοκινητικές μελέτες σε ηλικιωμένους ασθενείς έδειξαν μείωση της κάθαρσης της Meropenem από το πλάσμα σχετιζόμενη με την εξαρτώμενη από την ηλικία μείωση στην κάθαρση της κρεατινίνης.

Φαρμακοκινητικές μελέτες σε ασθενείς με ηπατική νόσο δεν έδειξαν επίδραση της ηπατικής νόσου στη φαρμακοκινητική της Meropenem.

### **5.3. Προκλινικά Στοιχεία για την Ασφάλεια**

Μελέτες σε πειραματόζωα αποκλείουν την εμφάνιση βλάβης στα νεφρά στον άνθρωπο μετά από χορήγηση **Merovia**<sup>®</sup>. Σε μελέτες σε πειραματόζωα η Meropenem εμφάνισε νεφροτοξικές επιδράσεις μόνο σε υψηλές δόσεις (500mg/kg).

Επίδραση στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα: σπασμοί σε αρουραίους και έμετοι σε σκυλιά παρατηρήθηκαν μόνο σε υψηλές δόσεις (>2000 mg/kg).

Για μια ενδοφλέβια δόση το LD50 στα τρωκτικά είναι μεγαλύτερο από 2000mg/kg. Σε μελέτες επαναλαμβανόμενων δόσεων (μέχρι 6 μήνες), εμφανίστηκαν μόνο μικρές επιδράσεις συμπεριλαμβανομένης μικρής μείωσης στις παραμέτρους των ερυθροκυττάρων και αύξησης του βάρους του ήπατος σε σκυλιά στα οποία χορηγούντο δόσεις 500mg/kg.

Δεν υπήρξαν στοιχεία που να δείχνουν μεταλλαξιγόνες ιδιότητες στα 5 τεστ που διεξήχθησαν, ούτε στοιχεία για τοξικότητα κατά την αναπαραγωγή και για τερατογένεση σε μελέτες που διεξήχθησαν σε αρουραίους και πιθήκους με τις μεγαλύτερες δυνατές δόσεις. Η δόση που δεν προκαλούσε ελάττωση στο σωματικό βάρος των απογόνων πρώτης γενεάς των ποντικών ήταν 120mg/kg. Αυξημένη συχνότητα αποβολών παρατηρήθηκε με δόση 500mg/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. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

### **6.1. Κατάλογος με τα έκδοχα**

Το **Merovia**<sup>®</sup> περιέχει ως έκδοχο anhydrous sodium carbonate.

## 6.2. Ασυμβατότητες

Το **Merovia**<sup>®</sup> είναι συμβατό με τα υγρά εγχύσεως τα οποία αναφέρονται στην παράγραφο 6.4. Δεν πρέπει να αναμειγνύεται ή να προστίθεται σε άλλα φάρμακα.

## 6.3. Διάρκεια ζωής

Έχει διάρκεια ζωής 48 μήνες.

## 6.4. Ιδιαίτερες Προφυλάξεις για τη Φύλαξη του Προϊόντος

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

Συνιστάται να χρησιμοποιούνται προσφάτως παρασκευασμένα διαλύματα **Merovia**<sup>®</sup> για ενδοφλέβια ένεση ή έγχυση. Ωστόσο, ανασυσταμένα διαλύματα **Merovia**<sup>®</sup> διατηρούν ικανοποιητική δραστηριότητα σε θερμοκρασία δωματίου (μέχρι 25°C) ή σε ψυγείο (4°C), σύμφωνα με τον ακόλουθο πίνακα:

Διαλύτης	Ώρες σταθερότητας διαλύματος	
	Μέχρι 25°C	4°C
Φιαλίδια ανασυσταμένα με Water for Injections για επαναλαμβανόμενες ενέσεις (bolus)	8	48
Διαλύματα (1-20mg/ml) παρασκευασμένα με:		
0,9% Sodium Chloride	8	48
5% Glucose	3	14
5% Glucose και 0,225% Sodium Chloride	3	14
5% Glucose και 0,9% Sodium Chloride	3	14
5% Glucose και 0,15% Potassium Chloride	3	14
2,5% ή 10% Mannitol ενδοφλεβίου εγχύσεως	3	14
Normosol-M σε 5% Glucose ενδοφλεβίου εγχύσεως	3	14
10% Glucose	2	8
5% Glucose και 0,02% Sodium Bicarbonate ενδοφλεβίου εγχύσεως	2	8

Τα διαλύματα **Merovia**<sup>®</sup> δεν πρέπει να καταψύχονται.

## 6.5. Φύση και περιεχόμενο του περιέκτη

Ο περιέκτης αποτελείται από άχρωμο, γυάλινο φιαλίδιο, κατασκευασμένο από ουδέτερο γυαλί (τύπου I) με ελαστικό πάμα και επίπωμα ασφαλείας από αλουμίνιο. Το επίπωμα φέρει δίσκο από πολυπροπυλένιο για το άνοιγμά του. Το φιαλίδιο περιέχει στερεά σκόνη λευκού έως υπόλευκου χρώματος η οποία πρέπει να ανασυσταθεί πριν την χορήγηση.

### Συσκευασία

Κουτί με 10 Φιαλίδια που περιέχουν 500 mg Meropenem.

Κουτί με 10 Φιαλίδια που περιέχουν 1000 mg Meropenem.

## 6.6. Οδηγίες Χρήσης/Χειρισμού

Βλέπε 4.2 ‘‘Δοσολογία και Τρόπος Χορήγησης’’.

Η συνήθης τεχνική ασηψίας πρέπει να ακολουθείται κατά την ανασύσταση του **Merovia**<sup>®</sup>.

Ανακινήστε το ανασυσταμένο διάλυμα πριν τη χρήση.

Τα φιαλίδια **Merovia**<sup>®</sup> προορίζονται για μια χρήση μόνο.

## 7. Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας

REMEDINA ABEE

Γούναρη 23, 134 51, Καματερό Αττικής

Τηλ. (210) 2385552-2385979,

Fax (210) 2311355.

E-mail: [remedina@otenet.gr](mailto:remedina@otenet.gr)

### Παρασκευαστής

REMEDINA ABEE

Γούναρη 23, 134 51, Καματερό Αττικής

Τηλ. (210) 2385552-2385979,

Fax (210) 2311355.

E-mail: [remedina@otenet.gr](mailto:remedina@otenet.gr)

## 8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

**Merovia 500mg:** 69216/29-10-2008

**Merovia 1000mg:** 69217/29-10-2008

## 9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

—

## 10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

—

**Το φάρμακο αυτό προορίζεται μόνο για νοσοκομειακή χρήση.**