

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Merobact®.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΟ ΣΥΣΤΑΤΙΚΟ

Merobact 500mg: Κάθε φιαλίδιο περιέχει μεροπενέμη τριυδρική ισοδύναμη με 500mg άνυδρη μεροπενέμη.

Merobact 1g: Κάθε φιαλίδιο περιέχει μεροπενέμη τριυδρική ισοδύναμη με 1g άνυδρη μεροπενέμη.
Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παρ. 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις για ενέσιμο διάλυμα ή διάλυμα προς έγχυση.

4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Merobact® ενδείκνυται για τη θεραπεία των παρακάτω λοιμώξεων σε ενήλικες και παιδιά άνω των 3 μηνών (βλ. παρ. 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 Merobact® 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 μεροπενέμης που χορηγείται και η διάρκεια της θεραπείας καθορίζονται ανάλογα με το είδος της λοίμωξης, συμπεριλαμβανομένης της σοβαρότητας και της κλινικής ανταπόκρισης.

Μια δόση έως 2g τρεις φορές την ημέρα σε ενήλικες και εφήβους και μια 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.

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 τον 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 Merobact® συνήθως δίνεται με ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας περίπου 15-30 λεπτών (βλ. παρ. 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 ως 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 51ml/min όπως φαίνεται παρακάτω:

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 μεροπενέμη 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. παρ. 4.4).

Δοσολογία σε ενήλικες ασθενείς

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

Παιδιά

Παιδιά κάτω των 3 μηνών

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

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

Το συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα φαίνεται στον παρακάτω πίνακα:

Λοίμωξη	Δόση χορηγούμενη κάθε 8 ώρες
Πνευμονία, συμπεριλαμβανομένης της πνευμονίας της κοινότητας και της νοσοκομειακής πνευμονίας	10mg ή 20g/kg
Βρογχοπνευμονικές λοιμώξεις στην κυστική ίνωση	40mg/kg
Επιπλεγμένες λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος	10mg ή 20mg/kg
Επιπλεγμένες ενδοκοιλιακές λοιμώξεις	10mg ή 20mg/kg
Επιπλεγμένες λοιμώξεις του δέρματος και των μαλακών μορίων	10mg 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 μεροπενέμη συνήθως χορηγείται με ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας περίπου 15-30 λεπτών (βλ.

παρ. 6.2, 6.3 και 6.6). Εναλλακτικά οι δόσεις της μεροπενέμης έως 20mg/kg μπορούν να χορηγηθούν με ενδοφλέβια bolus ένεση διάρκειας περίπου 5 λεπτών. Υπάρχουν περιορισμένα στοιχεία ασφάλειας 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 Ιδιαίτερες Προειδοποιήσεις και Προφυλάξεις κατά τη Χρήση

Στην επιλογή της μεροπενέμης για τη θεραπεία ενός ασθενή 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 τον κίνδυνο της επιλογής σε βακτήρια ανθεκτικά στην καρβαπενέμη.

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

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

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

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

Η κολίτιδα που οφείλεται σε αντιβιοτικά και η ψευδομεμβρανώδης κολίτιδα έχουν αναφερθεί σχεδόν με όλα τα αντιβιοτικά, συμπεριλαμβανομένης της μεροπενέμης 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 μεροπενέμης (βλ. παρ. 4.8). Η διακοπή της θεραπείας με τη μεροπενέμη 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 μεροπενέμης (βλ. παρ. 4.8).

Η ηπατική λειτουργία πρέπει να παρακολουθείται στενά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με μεροπενέμη λόγω του κινδύνου ηπατικής τοξικότητας (ηπατική δυσλειτουργία με χολόσταση και κυτταρόλυση) (βλ. παρ. 4.8).

Η χορήγηση σε ασθενείς με ηπατική νόσο: σε ασθενείς με προϋπάρχουσα ηπατική δυσλειτουργία πρέπει να παρακολουθείται η ηπατική λειτουργία κατά τη διάρκεια της θεραπείας με μεροπενέμη. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης (βλ. παρ. 4.2).

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

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

Το Merobact® περιέχει νάτριο.

Merobact® 500mg: Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν περιέχει περίπου 1.96mEq νατρίου ανά δόση 500mg το οποίο πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε ασθενείς που βρίσκονται σε δίαιτα χαμηλού νατρίου.

Merobact® 1g: Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν περιέχει περίπου 3.91mEq νατρίου ανά δόση 1g το οποίο πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε ασθενείς που βρίσκονται σε δίαιτα χαμηλού νατρίου.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με Άλλα Φάρμακα 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 μεροπενέμης αναστέλλοντας έτσι την νεφρική απέκκριση, με αποτέλεσμα να αυξάνει το χρόνο ημίσειας ζωής της μεροπενέμης και τη συγκέντρωσή της στο πλάσμα. Συνιστάται προσοχή εάν η

προβενεσίδη συγχορηγείται με την μεροπενέμη.

Η πιθανή επίδραση της μεροπενέμης 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 συγχορηγείται 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 συγχορήγηση του βαλπροϊκού οξέος με καρβαπενέμες δεν είναι αντιμετωπίσιμη και γι'αυτό πρέπει να αποφεύγεται (βλ. παρ. 4.4).

Αντιπηκτικά από το στόμα

Ταυτόχρονη χορήγηση αντιβιοτικών με βαρφαρίνη μπορεί να επηρεάσει 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 υποδόσκουσα λοίμωξη, την ηλικία και την γενική κατάσταση του ασθενούς έτσι ώστε η συμμετοχή των αντιβιοτικών στην αύξηση του INR (international normalized ratio) είναι δύσκολο να καθοριστεί. Συνιστάται η συχνή παρακολούθηση του INR κατά τη διάρκεια και λίγο μετά τη συγχορήγηση αντιβιοτικών και αντιπηκτικών από το στόμα.

4.6 Κύηση και Γαλουχία

Κύηση

Δεν υπάρχουν ή υπάρχουν πολύ λίγα στοιχεία από τη χρήση της μεροπενέμης σε εγκύους.

Μελέτες σε πειραματόζωα δεν έχουν δείξει άμεσα ή έμμεσα δυσμενείς επιδράσεις όσον αφορά την τοξικότητα του αναπαραγωγικού (βλ. παρ. 5.3).

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

Γαλουχία

Είναι άγνωστο εάν η μεροπενέμη αποβάλλεται στο ανθρώπινο γάλα. Η μεροπενέμη ανιχνεύεται σε πολύ χαμηλές συγκεντρώσεις στο γάλα των ζώων. Πρέπει να ληφθεί η απόφαση ή να διακοπεί ο θηλασμός ή να διακοπεί η θεραπεία με τη μεροπενέμη 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 μεροπενέμη 4872 ασθενών, οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν και σχετίζονταν με τη μεροπενέμη 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 μεροπενέμη 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 μεροπενέμης 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 ($\geq 1/100$ έως $<1/10$), ασυνήθεις ($\geq 1/1.000$ έως $<1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $<1/1.000$), πολύ σπάνιες ($<1/10.000$) και μη γνωστής συχνότητας (δεν μπορούν να υπολογισθούν από τα υπάρχοντα στοιχεία).

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

Πίνακας 1

Οργανικό σύστημα	Συχνότητα	Ανεπιθύμητη ενέργεια
Λοιμώξεις και μολύνσεις	Ασυνήθεις	Στοματική και κολπική καντιντίαση
Διαταραχές στο αίμα και στο λεμφικό σύστημα	Συνήθεις Ασυνήθεις	Θρομβοκυτταραιμία Ηωσινοφιλία, θρομβοκυτοπενία, λευκοπενία, ουδετεροπενία, ακοκκιοκυτταραιμία Αιμολυτική αναιμία
Διαταραχές του ανοσοποιητικού	Μη γνωστές Μη γνωστές	Αγγειοοίδημα, αναφυλαξία (βλ. παρ. 4.3 και 4.4)
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Συνήθεις Ασυνήθεις Σπάνιες	Πονοκέφαλος Παραισθήσεις Σπασμοί (βλ. παρ. 4.4)
Γαστρεντερικές διαταραχές	Συνήθεις Μη γνωστές	Διάρροια, έμετος, ναυτία, κοιλιακός πόνος Κολίτιδα οφειλόμενη στα αντιβιοτικά (βλ. παρ. 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 του υποδόριου ιστού	Συνήθεις Ασυνήθεις Μη γνωστές	Εξάνθημα, κνησμός Κνίδωση 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 παρ. 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 απέκκριση.

Η αιμοδιύλιση θα απομακρύνει τη μεροπενέμη και το μεταβολίτη της.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

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

Μηχανισμός δράσης

Η μεροπενέμη 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 μεροπενέμης υπερβαίνουν τις ελάχιστες συγκεντρώσεις αναστολής (MIC) ($T > MIC$) έδειξε ότι σχετίζεται με την αποτελεσματικότητα. Σε προκλινικά μοντέλα η μεροπενέμη 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 μεροπενέμη ίσως οφείλεται: (1) στη μειωμένη διαπερατότητα της εξωτερικής μεμβράνης των Gram-αρνητικών βακτηρίων (λόγω της μειωμένης παραγωγής πορινών) (2) μειωμένη σύνδεση με τις στοχευμένες πρωτεΐνες που συνδέονται με την πενικιλίνη (PBPs) (3) αυξημένη έκφραση των συστατικών εκροής της αντλίας (4) παραγωγή β-λακταμασών οι οποίες μπορούν να υδρολύσουν τις καρβαπενέμες.

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

Δεν παρατηρείται διασταυρούμενη αντοχή μεταξύ της μεροπενέμης και παράγοντες των τάξεων των κινολονών, αμινογλυκοσιδών, μακρολιδών και τετρακυκλινών. Παρόλα αυτά τα βακτήρια μπορεί να αναπτύξουν ανθεκτικότητα σε περισσότερες από μια 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 την μεροπενέμη (05-06-2009, v3.1)

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

¹ Τα όρια ευαισθησίας της μεροπενέμης για τον *Streptococcus pneumoniae* και *Haemophilus influenzae* στη μηνιγγίτιδα είναι 0.25/1mg/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 μεροπενέμη συνάγεται από την ευαισθησία στην *methicillin*.

⁴ Τα όρια ευαισθησίας στην μεροπενέμη 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 την 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 στην μεθυκιλλίνη)^ε

Staphylococcus species (methicillin-susceptible) συμπεριλαμβανομένου του *Staphylococcus epidermidis*

Streptococcus agalactiae (Group B)

Streptococcus milleri group (S.anginosus, S.constellatus, and 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^{*}

Gram-αρνητικά αερόβια

Acinetobacter species

Burkholderia cepacia

Pseudomonas aeruginosa

Οργανισμοί με εγγενή αντοχή

Gram-αρνητικά αερόβια

Stenotrophomonas maltophilia

Legionella species

Άλλοι μικρο-οργανισμοί

Chlamydophila pneumoniae

Chlamydophila psittaci

Coxiella burnetii

Mycoplasma pneumoniae

[§]Στελέχη που δείχνουν φυσική ενδιάμεση ευαισθησία

[€]Όλοι οι *staphylococci* που είναι ανθεκτικοί στη *methicillin* είναι ανθεκτικοί στη μεροπενέμη

^{*}Βαθμός ανθεκτικότητας $\geq 50\%$ σε μια 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 δόσεις 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 1000mg αντιστοίχως. Όταν χορηγούνται πολλαπλές δόσεις σε άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, δεν παρατηρείται συσσώρευση της μεροπενέμης.

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

Κατανομή

Η μέση σύνδεση της μεροπενέμης 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 μεροπενέμη 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 μεροπενέμη μεταβολίζεται με υδρόλυση του δακτυλίου της β-λακτάμης σε έναν μικροβιολογικά ανενεργό μεταβολίτη. In vitro η μεροπενέμη 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 μεροπενέμη 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 μεροπενέμη υφίσταται διήθηση και σωληναριακή έκκριση.

Νεφρική ανεπάρκεια

Η νεφρική δυσλειτουργία έχει ως αποτέλεσμα υψηλότερο AUC στο πλάσμα και μεγαλύτερο χρόνο ημίσειας ζωής για τη μεροπενέμη. 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 >80ml/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. παρ. 4.2). Η μεροπενέμη αποβάλλεται με αιμοδιύλιση με κάθαρση κατά τη διάρκεια της αιμοδιύλισης περίπου 4 φορές μεγαλύτερη απ' ό,τι σε ασθενείς με ανουρία.

Ηπατική ανεπάρκεια

Μια μελέτη σε ασθενείς με αλκοολική κίρρωση δεν έδειξε καμία επίδραση της ηπατικής νόσου στη φαρμακοκινητική της μεροπενέμης 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 40mg/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 (< 6 μηνών t_{1/2} 1,6 ώρες). Η μέση τιμή κάθαρσης της μεροπενέμης ήταν 5,8ml/min/kg (6-12 ετών), 6,2ml/min/kg (2-5 ετών), 5,3ml/min/kg (6-23 μηνών) και 4,3ml/min/kg (2-5 μηνών). Περίπου 60% της δόσης που αποβάλλεται στα ούρα για πάνω από 12 ώρες ως μεροπενέμη με ένα επιπλέον 12% ως μεταβολίτη. Οι συγκεντρώσεις της μεροπενέμης στο ΕΝΥ των παιδιών με μηνιγγίτιδα είναι περίπου 20% των ταυτόχρονων συγκεντρώσεων στο πλάσμα αν και υπάρχει σημαντική ατομική μεταβλητότητα.

Η φαρμακοκινητική της μεροπενέμης στα νεογνά που χρειάζονται αντιμικροβιακή θεραπεία έδειξε μεγαλύτερη κάθαρση στα νεογνά με μεγαλύτερη χρονολογική ηλικία ή διάρκεια κύησης με συνολική ημίσεια ζωής 2,9 ώρες. Ο εξομοιωτής Monte Carlo βασιζόμενος στο πληθυσμιακό μοντέλο PK έδειξε ότι με το δοσολογικό σχήμα 20mg/kg κάθε 8 ώρες πέτυχε 60% T/MIC για τη *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 την μείωση λόγω ηλικίας της κάθαρσης κρεατινίνης και μια μικρότερη μείωση της εξωνεφρικής κάθαρσης. Δεν χρειάζεται προσαρμογή της δόσης σε ηλικιωμένους ασθενείς εκτός από τις περιπτώσεις με μέτρια έως σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παρ. 4.2).

5.3 Προκλινικά Στοιχεία για την Ασφάλεια

Μελέτες σε πειραματόζωα δείχνουν ότι η μεροπενέμη 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 μεροπενέμη 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 μεροπενέμης 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 750mg/kg και πιθήκους με δόση έως 360mg/kg.

Αυξημένη συχνότητα αποβολών παρατηρήθηκε με δόση 500mg/kg σε προκαταρκτική μελέτη σε πιθήκους.

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

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

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

6.1 Κατάλογος Εκδόχων

Sodium carbonate anhydrous.

6.2 Ασυμβατότητες

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

6.3 Διάρκεια Ζωής

48 μήνες.

6.4 Ιδιαίτερες Προφυλάξεις κατά την Φύλαξη του Προϊόντος

Φυλάσσεται σε θερμοκρασία δωματίου (χαμηλότερη των 25°C).

Συνιστάται να χρησιμοποιούνται προσφάτως παρασκευασμένα διαλύματα Merobact® για ενδοφλέβια ένεση ή έγχυση. Ωστόσο, ανασυσταμένα διαλύματα Merobact® 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 Merobact® δεν πρέπει να καταψύχονται.

6.5 Φύση και Συστατικά του Περιέκτη

Συσκευασία

Κουτί με 10 φιαλίδια που περιέχουν 500mg Meropenem.

Κουτί με 10 φιαλίδια που περιέχουν 1000mg Meropenem.

6.6 Οδηγίες Χρήσης/Χειρισμού

Ένεση

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

Έγχυση

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

Κάθε φιαλίδιο είναι για μια 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 (ΕΛΛΑΔΑ)

ELPEN ΑΕ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΑ

Λεωφόρος Μαραθώνος 95, 19009 Πικέρμι Αττικής, Τηλ.: 210 6039326-9.

7α. ΕΠΩΝΥΜΙΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ (ΚΥΠΡΟΣ)

Κ. ΤΣΙΣΙΟΣ & ΣΙΑ ΛΤΔ, Τ.Θ. 56495, ΛΕΜΕΣΟΣ.

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ (ΕΛΛΑΔΑ)

Merobact® 500mg/vial: 73855/14-11-2008

Merobact® 1000mg/vial: 73856/14-11-2008

8α. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ (ΚΥΠΡΟΣ)

Merobact® 500mg/vial:

Merobact® 1000mg/vial:

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

14-11-2008.

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΕΛΕΥΤΑΙΑΣ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

10-3-2010.