

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

MEROZAN 500mg

MEROZAN 1g

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΟ ΣΥΣΤΑΤΙΚΟ

Φιαλίδιο για ενδοφλέβια ένεση ή έγχυση 500mg 1000mg

Δραστικό συστατικό

Meropenem trihydrate 570mg 1140mg

ισοδύναμη με anhydrous

Meropenem 500mg 1000 mg

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις για ενέσιμο διάλυμα ή για διάλυμα προς έγχυση.

4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

4.1 Θεραπευτικές Ενδείξεις

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

- Νοσοκομειακές πνευμονίες, πνευμονίες σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς, πνευμονίες ανθεκτικές σε άλλα αντιμικροβιακά, ευαίσθητες στην 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 μορίων.
- 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 κατωτέρου 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:

500mg I.V. 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 I.V. κάθε 8 ώρες στη θεραπεία νοσοκομειακής πνευμονίας, περιτονίτιδας, σε υποψία λοιμώξεων σε ουδετεροπενικούς ασθενείς και σε σηψαιμία.

Στην μηνιγγίτιδα και σε πνευμονικές λοιμώξεις σε ασθενείς με κυστική ίνωση, η συνιστώμενη δοσολογία είναι 2g κάθε 8 ώρες.

Όπως και με άλλα αντιψευδομοναδικά αντιβιοτικά, ιδιαίτερη προσοχή συνιστάται κατά την χρήση της Meropenem ως μονοθεραπεία σε ασθενείς σε κρίσιμη κατάσταση, με γνωστή ή ύποπτη λοίμωξη των κατώτερων αναπνευστικών οδών από *Pseudomonas aeruginosa*.

Όταν αντιμετωπίζονται λοιμώξεις από *Pseudomonas aeruginosa* συνιστάται τακτικός έλεγχος της ευαισθησίας.

Το MEROZAN 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 κάθαρση κρεατινίνης μικρότερη των 51 ml/min, σύμφωνα με τον παρακάτω πίνακα:

Κάθαρση Κρεατινίνης (ml/min)	Δόση (βάσει μονάδων δόσεων των 500mg, 1g, 2g)	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. Έαν είναι απαραίτητη η συνεχής θεραπεία με MERONEM, 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 MERONEM 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 έτων, η ενδοφλέβια δόση είναι 10-40mg/kg κάθε 8 ώρες, ανάλογα με το είδος και τη σοβαρότητα της λοίμωξης, την γνωστή ή αναμενόμενη ευαισθησία του παθογόνου και την κατάσταση του ασθενούς. Σε παιδιά βάρους άνω των 50kg να χορηγείται η δοσολογία των ενηλίκων.

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

Το MEROZAN 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 MEROZAN για χορήγηση με ενδοφλέβια bolus ένεση, πρέπει να ανασυσταθεί με στείρο Water for Injections (5ml ανά 250mg Meropenem), οπότε παρέχει συγκέντρωση περίπου 50 mg/ml. Τα ανασυσταμένα διαλύματα είναι διαυγή ή ελαφρώς κίτρινα.

Το MEROZAN για ενδοφλέβια έγχυση πρέπει μετά την ανασύσταση να γίνει περαιτέρω αραιώση με συμβατά υγρά εγχύσεως (50 ml - 200 ml) (βλέπε 6.4).

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), (βλέπε 6.4).

Το MEROZAN δεν πρέπει να αναμιγνύεται ή να προστίθεται σε άλλα φάρμακα.

Τα διαλύματα MEROZAN δεν πρέπει να καταψύχονται.

4.3 Αντενδείξεις

Το MEROZAN αντενδείκνυται σε ασθενείς που έχουν εμφανίσει υπερευαισθησία σε αυτό το προϊόν ή στις 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 MEROZAN. 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, ψευδομεβρανώδης κολίτιδα έχει παρατηρηθεί με το MEROZAN 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 MEROZAN.

Η συγχορήγηση του MEROZAN με δυνητικώς νεφροτοξικά φάρμακα πρέπει να εξετάζεται με προσοχή. Για δοσολογία βλέπε 4.2 “Δοσολογία και Τρόπος Χορήγησης”.

Παιδιατρική Χρήση

Η αποτελεσματικότητα και η ανοχή δεν έχουν τεκμηριωθεί σε βρέφη κάτω των 3 μηνών, επομένως το MEROZAN δεν συνιστάται για χρήση σε βρέφη μικρότερα των 3 μηνών.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα Φάρμακα και 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 συγκέντρωσή της στο πλάσμα. Καθώς η δραστηριότητα και η διάρκεια δράσης της δόσης του MEROZAN χωρίς τη χορήγηση προβενεσίδης είναι επαρκείς, η συγχορήγηση MEROZAN και προβενεσίδης δεν συνιστάται.

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

Το MEROZAN έχει χορηγηθεί ταυτόχρονα με πολλά άλλα φάρμακα χωρίς εμφανείς αλληλεπιδράσεις. Το MEROZAN 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 MEROZAN στην ανθρώπινη κύηση δεν έχει τεκμηριωθεί..

Μελέτες σε πειραματόζωα δεν έχουν δείξει δυσμενείς επιδράσεις στο αναπτυσσόμενο έμβρυο. Το MEROZAN 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 επίβλεψη του γιατρού.

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

4.7 Επίδραση στην Ικανότητα Οδήγησης και Χειρισμού Μηχανημάτων

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

4.8 Ανεπιθύμητες Ενέργειες

Το MEROZAN 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 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 έμεσο test Coombs σε μερικά άτομα. Έχει αναφερθεί ελάττωση του χρόνου μερικής θρομβοπλαστίνης.

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 αιτιατή σχέση.

Άλλες: Στοματική και κολπική καντιδίαση.

4.9 Υπερδοσολογία

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 ελατωμένη νεφρική λειτουργία, η αιμοδιύλιση θα απομακρύνει την Meropenem και το μεταβολίτη της.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

Κωδικός ATC : J01DH02

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 εισχωρή 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 (PBPs), εξηγούν την ισχυρή βακτηριοκτόνο δράση της Meropenem εναντίον ενός ευρέου 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 ΜΕΡΟΖΑΝ συνιστάται μια μόνο ομάδα κριτηρίων ευαισθησίας που βασίζονται στην φαρμοκοκινητική και στη συσχέτιση των κλινικών και μικροβιολογικών αποτελεσμάτων με την διάμετρο ζώνης και τις ελάχιστες ανασταλτικές πυκνότητες (ΕΑΠ) των παθογόνων μικροοργανισμών.

ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ ΜΙΚΡΟΟΡΓΑΝΙΣΜΩΝ	ΜΕΘΟΔΟΣ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ	
	Διάμετρος ζώνης (mm)	ΕΑΠ (breakpoints) (mg/L)
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*, *Erysipelothrix rhusiopathiae*, *Listeria monocytogenes*, *Lactobacillus* spp., *Nocardia asteroides*, *Staphylococcus aureus* (penicillinase αρνητικός και θετικός), *Staphylococci coagulase*-αρνητικοί, περιλαμβανομένων και των *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Staphylococcus capitis*, *Staphylococcus cohnii*, *Staphylococcus xylosum*, *Staphylococcus warneri*, *Staphylococcus hominis*, *Staphylococcus simulans*, *Staphylococcus intermedius*, *Staphylococcus sciuri*, *Staphylococcus lugdunensis*, *Streptococcus pneumoniae* (penicillin ευαίσθητος και ανθεκτικός), *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*, *Bordatella 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-lactamase θετικών και ampicillin ανθεκτικών κόκκων), *Haemophilus parainfluenzae*, *Haemophilus ducreyi*, *Helicobacter pylori*, *Neisseria meningitidis*, *Neisseria gonorrhoeae* (περιλαμβανομένων και των β-lactamase θετικών, ampicillin ανθεκτικών και spectinomycin ανθεκτικών κόκκων), *Hafnia alvei*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella aerogenes*, *Klebsiella ozaenae*, *Klebsiella oxytoca*, *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*, *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 enteritidis/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-Prevotella-Porphyrromanas* 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*, *Porphyromonas 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 anaerodius*, *Peptostreptococcus micros*, *Peptostreptococcus*

saccharolyticus, *Peptococcus saccharolyticus*, *Peptostreptococcus saccharolyticus*, *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 Meropenem σε υγιείς εθελοντές, οδηγεί σε μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα περίπου 11 μg/ml για δόση 250mg, 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_{max}) και επιφάνειας κάτω από την καμπύλη (AUC), ως προς τη χορηγούμενη δόση. Επιπλέον, έχει παρατηρηθεί μια ελλάτωση στην κάθαρση από το πλάσμα από 287 σε 205ml/min, για δοσολογία 250 mg έως 2g.

Ενδοφλέβια ένεση (bolus) MEROZAN 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 1g.

Ενδοφλέβιες εγχύσεις 1g 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 δωρο 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 του 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 μg/ml διατηρούνται μέχρι 5 ώρες μετά από δόση 500 mg.

Δεν παρατηρήθηκε συσσώρευση Meropenem στο πλάσμα ή τα ούρα κατά τη διάρκεια θεραπευτικής αγωγής με Meropenem 500 mg χορηγούμενη ανά δωρο ή Meropenem 1g χορηγούμενη ανά δωρο 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 περισσότερων βακτηρίων.

Μελέτες σε παιδιά έδειξαν ότι οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες του MERONEM 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 - 40 μg/ml 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 κρεατινίνης.

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

5.3 Προκλινικά Στοιχεία για την Ασφάλεια

Μελέτες σε πειραματόζωα αποκλείουν την εμφάνιση της βλάβης στα νεφρά στον άνθρωπο μετά από χορήγηση MEROZAN. 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 LD₅₀ στα τρωκτικά είναι μεγαλύτερο από 2000 mg/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 χορηγούνται δόσεις 500 mg/kg.

Δεν υπήρξαν στοιχεία που να δείχνουν μεταλλαξιογόνες ιδιότητες στα 5 τέστ 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 120 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. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

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)	2 hrs	12 hrs
Διαλύματα (1-20 µg/ml) παρασκευασμένα με :	Ώρες σταθερότητας διαλύματος	
	Σε θερμοκρασία μέχρι 25°C	Σε θερμοκρασία 4°C

0.9% Sodium Chloride	4 hrs	24 hrs
5% Glucose	1 hr	4 hrs
5% Glucose και 0.225% Sodium Chloride	2 hrs	4 hrs
5% Glucose και 0.9% Sodium Chloride	1 hr	4 hrs
5% Glucose και 0.15% Potassium Chloride	1 hr	6 hrs
2.5% Mannitol ενδοφλεβίου εγχύσεως	2 hrs	16 hrs
10% Mannitol ενδοφλεβίου εγχύσεως	1hr	8 hrs
Normosol-M σε 5% Glucose ενδοφλεβίου εγχύσεως	1 hr	8 hr
10% Glucose	1 hr	2 hrs
5% Glucose και 0.02% Sodium Bicarbonate ενδοφλεβίου εγχύσεως	1 hr	6 hrs

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 Οδηγίες Χρήσης/Χειρισμού

Βλέπε 4.2 “Δοσολογία και Τρόπος Χορήγησης”

Η συνήθης τεχνική ασηψίας πρέπει να ακολουθείται κατά την ανασύσταση του MEROZAN.

Ανακινήστε το ανασυσταμένο διάλυμα πριν τη χρήση.

Τα φιαλίδια προορίζονται για μια χρήση μόνο.

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 500MG ML: 21231

Merozan 1G ML: 21232

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ

9/03/2012 / 27/05/2019

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

27/05/2019