

MEROZAN

Κόνις για ενέσιμο διάλυμα

Meropenem 500 mg/vial
Meropenem 1000 mg/vial

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ:
MEROZAN 500mg & MEROZAN 1000 mg.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ: Κάθε φιαλίδιο MEROZAN 500mg περιέχει 570 mg meropenem trihydrate ισοδύναμο με 500mg meropenem. Κάθε φιαλίδιο MEROZAN 1000 mg περιέχει 1140 mg meropenem trihydrate ισοδύναμο με 1000mg meropenem. Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ: Κόνις για ενέσιμο διάλυμα.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις: Το MEROZAN 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 μορίων.
- Μηνιγγίτιδα.
- Σηπτικό σύνδρομο.
- Εμπειρική θεραπεία σε υποψία λοιμώξεων σε ασθενείς με πυρετό και βαρεία ουδεροπτενία.

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:

Ενήλικες: 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 ουδεροπτενικούς ασθενείς και σε σηψαιμία.

Στην μηνιγγίτιδα και σε πνευμονικές λοιμώξεις σε ασθενείς με κυστική ίνωση, η συνιστώμενη δοσολογία είναι **2g i.v.** 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.

Τρόπος χορήγησης: Το MEROZAN πρέπει να χορηγείται με ενδοφλέβια bolus ένεση διάρκειας περίπου 5 λεπτών ή με ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας περίπου 15-30 λεπτών (βλ. 6.2 και 6.4 για οδηγίες ανασύστασης).

Δοσολογία σε ενήλικες με ελαττωμένη νεφρική λειτουργία: Η δοσολογία πρέπει να μειωθεί σε ασθενείς με καθαρή κρεατινίνη μικρότερη των 51ml/min, σύμφωνα με τον παρακάτω πίνακα:

Κάθαρση Κρεατινίνης (ml/min)	Δόση (βάσει μονάδων δόσεων 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 MEROZAN, 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 MEROZAN 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 προφυλάξεις κατά τη χρήση").

Ηλικιωμένοι: Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ηλικιωμένους με κανονική νεφρική λειτουργία ή καθαρή κρεατινίνη άνω των 50 ml/min.

Παιδιά: 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, 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 ουδεροπτενικούς 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 μπορεί να ανασυσταθεί με ισότονο διάλυμα 0.9% Sodium Chloride ή με άλλα συμβατά υγρία 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 διαλυτικότητα σε θερμοκρασία δωματίου (μεχρι 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 Ειδικές προειδοποιήσεις και 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 ψευδομεβρανώδους κολίτιδας θα πρέπει να εξετάζεται σε περιπτώσεις ασθενών που αναπτύσσουν διάρροια με τη χρήση MEROZAN. Η συγχρήγηση του MEROZAN με δυνητικών 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 φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης: Η προβλεπόμενη 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 προβενεσιδής είναι επαρκείς, η συγχρήγηση MEROZAN και προβενεσιδής δεν συνιστάται. Η πιθανή επίδραση του MEROZAN στη σύνδεση με τις πρωτεΐνες ή στο μεταβολισμό άλλων φαρμάκων δεν έχει μελετηθεί. Ωστόσο, η σύνδεση του meropenem 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 προβενεσιδής.

4.6 Κύηση και Γαλουχία:

Κύηση: Η ασφάλεια της meropenem στην ανθρώπινη κύηση δεν έχει τεκμηριωθεί. Μελέτες σε πειραματόζωα δεν έχουν δείξει δυσμενείς επιδράσεις στο αναπτυσσόμενο έμβryo. Το MEROZAN δεν πρέπει να χρησιμοποιείται στην κύηση εκτός εάν το αναμενόμενο όφελος δικαιολογεί τον ενδεχόμενο κίνδυνο στο έμβryo. 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 για το βρέφος.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών: 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 MEROZAN. 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 και διάρροια.

Αίμα: Θρομβοκυτταραιμία, θρομβοκυτοπενία, ηωσινοφιλία, λευκοπενία και ουδεροπτενία (περιλαμβανομένων πολύ σπάνιων περιπτώσεων ακοκκιοκυτταραιμίας). Μπορεί να αναπτυχθεί θετικό άμεσο ή έμμεσο 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 κοιλιακή καντιντίαση.

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 ελαττωμένη 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 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 (PBPs), εξηγούν την ισχυρή βακτηριοκτόνο δράση της meropenem εναντίον ενός ευρέως φάσματος αερόβιων και αναερόβιων βακτηριδίων. Οι βακτηριοκτόνες συγκεντρώσεις είναι κατά κανόνα το πολύ διπλάσιες των ελαχίστων ανασταλτικών πυκνοτήτων (EATP).

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 MEROZAN συνιστάται μια μόνο ομάδα κριτηρίων ευαισθησίας που βασίζονται στη φαρμακοκινητική και στη συσχέτιση των κλινικών και μικροβιολογικών αποτελεσμάτων με την διάμετρο ζώνης και τις ελάχιστες ανασταλτικές πυκνότητες (EATP) των πειραζονών μικροοργανισμών.

Κατηγορία μικροοργανισμών	Μέθοδος αξιολόγησης	
	Διάμετρος ζώνης (mm)	Όρια ΕΑΠ (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 liquefaciens*, *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 Iwoffii*, *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-lactamase θετικών και ampicillin ανθεκτικών κόκκων), *Haemophilus parainfluenzae*, *Haemophilus ducreyi*, *Helicobacter pylori*, *Neisseria meningitidis*, *Neisseria gonorrhoeae* (περιλαμβανομένων και των β-lactamase θετικών, penicillin 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 eggertii*, *Bacteroides capsillosis*, *Bacteroides gracilis*, *Bacteroides levii*, *Bacteroides caccae*, *Bacteroides ureolyticus*, *Prevotella buccalis*, *Prevotella melaninogenica*, *Prevotella intermedia*, *Prevotella bivia*, *Prevotella corporis*, *Prevotella splanchnicus*, *Prevotella oris*, *Prevotella disiens*, *Prevotella rumenicola*, *Prevotella oralis*, *Prevotella buccae*, *Prevotella denticola*, *Porphyromonas asaccharolyticus*, *Porphyromonas gingivalis*, *Bifidobacterium spp.*, *Bifidobacterium wadsworthia*, *Clostridium perfringens*, *Clostridium bifermentans*, *Clostridium ramosum*, *Clostridium sporogenes*, *Clostridium cadaveris*, *Clostridium difficile*, *Clostridium sordellii*, *Clostridium butyricum*, *Clostridium clostridioformis*, *Clostridium innocuum*, *Clostridium subterminale*, *Clostridium tertium*, *Eubacterium lentum*, *Eubacterium aerofaciens*, *Fusobacterium mortiferum*, *Fusobacterium necrophorum*, *Fusobacterium nucleatum*, *Fusobacterium varium*, *Mobililuncus curtisii*, *Mobililuncus 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 ανθεκτικοί σταφυλόκοκκοι στη methicillin έχει βρεθεί ότι είναι ανθεκτικά στη meropenem.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες: Ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 30 λεπτών μιας δόσης MEROZAN σε υγιείς εθελοντές, οδηγεί σε μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα περίπου 11 μg/ml για δόση 250mg, 23 μg/ml για δόση 500mg και 49 μg/ml για δόση 1g. Ωστόσο, δεν υπάρχει απόλυτη φαρμακοκινητική αναλογία των τιμών της μέγιστης συγκέντρωσης (C_{max}) και της επιφάνειας κάτω από την καμπύλη (AUC), ως προς τη χορηγούμενη δόση. Επιπλέον, έχει παρατηρηθεί μια ελάττωση στην κάθαρση από το πλάσμα από 287 σε 205ml/min, για δόσολογία 250mg έως 2g. Ενδοφλέβια ένεση (bolus) MEROZAN διάρκειας 5 λεπτών σε υγιείς εθελοντές, οδηγεί σε μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα περίπου 52 μg/ml για δόση 500mg και 112 μg/ml για δόση 1g. Ενδοφλέβιες ενέσεις 1g διάρκειας 2 λεπτών, 3 λεπτών και 5 λεπτών, συγκρίθηκαν σε τριπλά δισταυρούμενη μελέτη. Οι ενέσεις αυτές της διάρκειας οδήγησαν σε μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα 110, 91 και 94 μg/ml αντίστοιχα. Μετά από ενδοφλέβια δόση 500mg, η συγκέντρωση της meropenem στο πλάσμα μειώνεται σε 1μg/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 του meropenem με τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι περίπου 2%. Ποσοστό περίπου 70% της ενδοφλέβιας 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 500mg. Δεν παρατηρήθηκε συσσώρευση meropenem στο πλάσμα ή τα ούρα κατά τη διάρκεια θεραπευτικής αγωγής με MEROZAN 500mg χορηγούμενο ανά 8ωρο ή MEROZAN 1g χορηγούμενο ανά 8ωρο 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 MEROZAN 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 mg/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 δόσολογίας.

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 δεδομένα για την ασφάλεια: Μελέτες σε πειραματόζωα αποκλείουν την εμφάνιση 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 αρουραία και έμετοι σε σκυλιά παρατηρήθηκαν μόνο σε υψηλές δόσεις (> 2000 mg/kg).

Για μια ενδοφλέβια δόση, η τιμή LD₅₀ στα τρωκτικά είναι μεγαλύτερη 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 χορηγούσαν δόσεις 500mg/kg.

Δεν υπήρξαν στοιχεία που να δείχνουν μεταλλαξιόγους ιδιότητες σε 5 μελέτες 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 γενιάς 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. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων: Sodium carbonate anhydrous.

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: Να μη χρησιμοποιείτε το MEROZAN μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και το φιαλίδιο μετά τη συντομογραφία <EXP>. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος: Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C. Συνιστάται να χρησιμοποιούνται προσφάτως παρασκευασμένα διαλύματα. Ωστόσο, τα ανασυσταμένα διαλύματα MEROZAN διατηρούν ικανοποιητική δραστηριότητα σε θερμοκρασία δωματίου (μέχρι 25°C) ή στο ψυγείο (4°C) σύμφωνα με τον ακόλουθο πίνακα:

Διαλύτης για την ανασύσταση:	Ώρες σταθερότητας διαλύματος	
	μέχρι 25°C	4°C
Water for injections για επαναλαμβανόμενες ενέσεις (bolus)	2 ώρες	12 ώρες
Διαλύματα 1-20 μg/ml παρασκευασμένα με:		
0.9% Sodium Chloride	4 ώρες	24 ώρες
5% Glucose	1 ώρα	4 ώρες
5% Glucose και 0.225% Sodium Chloride	2 ώρες	4 ώρες
5% Glucose και 0.9% Sodium Chloride	1 ώρα	4 ώρες
5% Glucose και 0.15% Potassium Chloride	1 ώρα	6 ώρες
2.5% Mannitol ενδοφλεβίου εγχύσεως	2 ώρες	16 ώρες
10% Mannitol	1 ώρα	8 ώρες
Normosol-M σε 5% Glucose ενδοφλεβίου εγχύσεως	1 ώρα	8 ώρες
10% Glucose	1 ώρα	2 ώρες
5% Glucose και 0.02% Sodium Bicarbonate ενδοφλεβίου εγχύσεως	1 ώρα	6 ώρες

Τα διαλύματα MEROZAN δεν πρέπει να καταψύχονται.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη: Γυάλινα φιαλίδια, με ελαστικά πώματα, σφραγισμένα με προστατευτικό κάλυμμα αλουμινίου/πλαστικού, σε χάρτινα κουτιά του ενός ή των 10 φιαλιδίων. Μπορεί να μην είναι διαθέσιμα όλα τα μεγέθη συσκευασίας.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός: Βλέπε παράγραφο 4.2 "Δοσολογία και Τρόπος χορήγησης". Η συνήθης τεχνική ασημίας 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 ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ:

DEMO AΒΕΕ, Βιομηχανία Φαρμάκων, 2^η χλμ Εθνικής οδού Αθηνών-Λαμίας, 14568 Κρυονέρι, Αθήνα. Τηλ. 210 8161802, Φαξ: 210 8161587.

8. ΑΡΙΘΜΟΙ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Για την Ελλάδα: MEROZAN 500mg: 20938/13
MEROZAN 1000mg: 20939/13

Για την Κύπρο: MEROZAN 500mg: 21231
MEROZAN 1000mg: 21232

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Για την Ελλάδα: 15-04-2008 / 28-04-2014
Για την Κύπρο: 9-03-2012

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΕΛΕΥΤΑΙΑΣ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ: 27/05/2019

Τρόπος διάθεσης στην Ελλάδα: Τρόπος διάθεσης στην Ελλάδα: Περιορισμένη ιατρική συνταγή. Η έναρξη της θεραπείας γίνεται σε νοσοκομείο και μπορεί να συνεχίζεται εκτός νοσοκομείου υπό την παρακολούθηση ιατρού. Απολογισμένη συνταγή φυλασσόμενη επί διέτις. Τρόπος διάθεσης στην Κύπρο: Μόνο για νοσοκομειακή χρήση.



DEMO AΒΕΕ
Βιομηχανία Φαρμάκων
2^η χλμ. Εθνικής Οδού Αθηνών-Λαμίας
14568 Κρυονέρι, Αθήνα.
Τηλ.: 210 8161802, Fax: 210 8161587.

