



administration de l'acide valproïque avec des agents carbapénème est pas considéré comme gérable et devrait donc être évité.

Anticoagulants oraux

L'administration simultanée d'antibiotiques avec la warfarine peut augmenter les effets anti-coagulants. Il ya eu de nombreux rapports de l'augmentation des effets anti-coagulants administrés par voie orale de agents anti-coagulants, y compris la warfarine chez les patients qui reçoivent de façon concomitante des agents antibactériens. Le risque peut varier avec l'infection sous-jacente, l'âge et l'état général du patient afin que la contribution de l'antibiotique à l'augmentation de l'INR (International Normalized Ratio) est difficile à évaluer. Il est recommandé que l'INR doit être contrôlé fréquemment pendant et juste après l'administration d'antibiotiques avec un agent anti-coagulant par voie orale.

4.6 Grossesse et Allaitement

Grossesse

Il est préférable d'éviter l'utilisation de méropénème pendant la grossesse comme une mesure de précaution car il ya des données limitées disponibles pour l'utilisation de méropénem chez les femmes enceintes.

Les études animales ne montrent pas d'effets délétères directs ou indirects sur la toxicité pour la reproduction.

Par mesure de précaution, l'allaitement

On ignore si le méropénème est excrété dans le lait humain. Méropénem est détectable à de très faibles concentrations dans le lait maternel des animaux. Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement ou d'interrompre / abstenir de thérapie méropénem en tenant compte du bénéfice du traitement pour la femme

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

No studies on the effect on the ability to drive and use machines have been performed.

4.8 Effets indésirables

Dans une revue de 4872 patients atteints de 5026 expositions de traitement de méropénem, des effets indésirables liés méropénem-les plus fréquemment rapportés étaient la diarrhée (2,3%), éruption cutanée (1,4%), nausées / vomissements (1,4%) et l'inflammation au site d'injection (1,1%). Les événements indésirables de laboratoire les plus fréquemment rapportés étaient liés méropénem-thrombocytose (1,6%) et une augmentation des enzymes hépatiques (1/5 à 4/3 de%). Les effets indésirables énumérés dans le tableau avec une fréquence de "ne sait pas" n'a été observé chez les 2367 patients qui ont été inclus dans les études cliniques pré-autorisation avec méropénem intraveineuse et intramusculaire, mais ont été signalés au cours de la période post-commercialisation.

Dans le tableau ci-dessous tous les effets indésirables sont listés par classe de système d'organe et fréquence: très fréquent ($\geq 1/10$); commune (1/100 à $<1/10$); rare (1/1000 à $<1/100$); rare (1 / 10.000 à $<1 / 1.000$); très rare ($<1 / 10.000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée à partir des données disponibles). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Table 1

System Organ Class	Frequency	Event
--------------------	-----------	-------





Infections and infestations	Uncommon	oral and vaginal candidiasis
Blood and lymphatic system disorders	Common	thrombocythaemia
	Uncommon	eosinophilia, thrombocytopenia, leucopenia, neutropenia
	Not known	agranulocytosis, haemolytic anaemia
Immune system disorders	Not known	angioedema, anaphylaxis
Nervous system disorders	Common	headache
	Uncommon	paraesthesiae
	Rare	convulsions
Gastrointestinal disorders	Common	diarrhoea, vomiting, nausea, abdominal pain
	Not known	antibiotic-associated colitis
Hepatobiliary disorders	Common	transaminases increased, blood alkaline phosphatase increased, blood lactate dehydrogenase increased.
	Uncommon	blood bilirubin increased
Skin and subcutaneous tissue disorders	Common	rash, pruritis
	Uncommon	urticaria
	Not known	toxic epidermal necrolysis, Stevens Johnson syndrome, erythema multiforme.
Renal and urinary disorders	Uncommon	blood creatinine increased, blood urea increased
General disorders and administration site conditions	Common	inflammation, pain
	Uncommon	thrombophlebitis
	Not known	pain at the injection site

4.9 Surdosge

Surdosage relatif peut être possible chez les patients atteints d'insuffisance rénale si la dose est pas ajusté comme indiqué à la section de dosage. L'expérience post-commercialisation limitée indique que si des effets indésirables se produisent suite à l'overdose, ils sont compatibles avec le profil des effets indésirables décrits ci-dessus, sont généralement d'intensité légère et disparaissent sur le retrait ou la réduction de dose. Les traitements symptomatiques devraient être considérés. Chez les personnes ayant une fonction rénale normale, l'élimination rénale rapide se





Hémodialyse va supprimer méropénème et de son métabolite.

5. Propriétés Pharmacologiques

5.1 Propriétés Pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: antibactériens à usage systémique, carbapénèmes,

Mode d'action

Méropénem exerce son activité bactéricide en inhibant la synthèse bactérienne de la paroi cellulaire chez les bactéries Gram-positives et Gram-négatives à travers la liaison aux protéines liant la pénicilline (PLP).

pharmacodynamique (/ PD PK) relation pharmacocinétique /

Semblable à d'autres agents antibactériens bêta-lactamines, le temps que Meropenem concentrations dépassent le MIC (T> CMI) a été montré pour la meilleure corrélation avec l'efficacité. Dans les modèles précliniques méropénem démontré une activité lorsque les concentrations plasmatiques ont dépassé la MIC des organismes infectieux pour environ 40% de l'intervalle de dosage. Cet objectif n'a pas été établi cliniquement.

Mécanisme de résistance

La résistance bactérienne aux méropénème peut résulter de: (1) diminution de la perméabilité de la membrane externe des bactéries Gram-négatives (du fait de la production réduite de porines) (2) une affinité réduite des PLP cibles (3) a augmenté l'expression de composants de la pompe d'efflux, et (4) la production de bêta-lactamases qui peuvent hydrolyser les carbapénèmes.

Foyers d'infections localisées dues à des bactéries résistantes aux carbapénèmes ont été rapportés dans l'Union européenne.

Il n'y a pas de résistance croisée cible entre méropénem et agents des classes quinolones, aminoglycosides, macrolides et des tétracyclines. Toutefois, les bactéries peuvent présenter une résistance à plus d'une catégorie d'agents antibactériens lorsque le mécanisme impliqué comprennent l'imperméabilité et / ou une pompe (s) d'efflux.

Les points d'arrêt

Comité européen sur antibiogramme (de EUCAST) Les points d'arrêt pour les essais cliniques MIC sont présentés ci-dessous.

EUCAST clinical MIC breakpoints for meropenem (2009-06-05, v 3.1)		
Organism	Susceptible (S) (mg/l)	Resistant (R) (mg/l)
Enterobacteriaceae	≤ 2	> 8
Pseudomonas	≤ 2	> 8
Acinetobacter	≤ 2	> 8
Streptococcus groups A, B, C, G	≤ 2	> 2
Streptococcus pneumoniae ¹	≤ 2	> 2
Other streptococci	2	2
Enterococcus	--	--
Staphylococcus ²	note 3	note 3





Galpha Laboratories Limited

Haemophilus influenzae ¹ and Moraxella catarrhalis	≤ 2	> 2
Neisseria meningitidis ^{2,4}	≤ 0.25	> 0.25
Gram-positive anaerobes	≤ 2	> 8
Gram-negative anaerobes	≤ 2	> 8
Non-species related breakpoints ⁵	≤ 2	> 8

1 Meropenem points d'arrêt pour Streptococcus pneumoniae et Haemophilus influenzae dans la méningite sont de 0,25 / 1 mg / L.

2 souches avec des valeurs de MIC-dessus de la S / I point d'arrêt sont rares ou non encore déclarés. Les tests d'identification et de sensibilité aux antimicrobiens sur ces isolats doivent être répétés et si le résultat est confirmé l'isolat envoyés à un laboratoire de référence. Jusqu'à preuve concernant la réponse clinique pour les isolats confirmés avec MIC-dessus du point d'arrêt résistant actuelle (en italique), ils doivent être déclarés comme résistant.

3 La sensibilité des staphylocoques au méropénème est déduite de la sensibilité à la méthicilline.

4 Meropenem points d'arrêt dans Neisseria meningitidis concerne la méningite seulement.

5 Non-espèces liées points d'arrêt ont été déterminées principalement de PK / PD et de données sont indépendants des distributions des CMI d'espèces spécifiques. Ils sont pour une utilisation pour les espèces non mentionnées dans le tableau et les notes.

- = Les tests de sensibilité non recommandé que les espèces est une mauvaise cible pour la thérapie avec le médicament.

La prévalence de la résistance acquise peut varier géographiquement et avec le temps pour certaines espèces et l'information locale sur la résistance est souhaitable, surtout pour le traitement d'infections sévères. Si nécessaire, des conseils d'expert doit être demandé quand la prévalence de la résistance locale est telle que l'utilité de l'agent dans au moins certains types d'infections est discutable.

Le tableau des agents pathogènes énumérés ci-dessous est tirée de l'expérience clinique et des directives thérapeutiques.

Commonly susceptible species

Gram-positive aerobes

Enterococcus faecalis⁵

Staphylococcus aureus (methicillin-susceptible)⁴

Staphylococcus species (methicillin-susceptible) including Staphylococcus epidermidis

Streptococcus agalactiae (Group B) .

Streptococcus milleri group (S. anginosus, S. constellatus, and S. intermedius)

Streptococcus pneumoniae

Streptococcus pyogenes (Group A)

Gram-negative aerobes

Citrobacter freundii





Galpha Laboratories Limited

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-positive anaerobes
Clostridium perfringens
Peptoniphilus asaccharolyticus
Peptostreptococcus species (including P. micros, P anaerobius, P. magnus)

Bacteroides caccae
Bacteroides fragilis group
Prevotella bivia
Prevotella disiens

Species for which acquired resistance may be a problem
Gram-positive aerobes
Enterococcus faeciumST

Gram-negative aerobes
Acinetobacter species
Burkholderia cepacia
Pseudomonas aeruginosa

Inherently resistant organisms
Gram-negative aerobes
Stenotrophomonas maltophilia
Legionella species





Galpha Laboratories Limited

Other micro-organisms

Chlamydophila pneumoniae

Chlamydophila psittaci

Coxiella burnetii

Mycoplasma pneumoniae

^sSpecies that show natural intermediate susceptibility

^fAll methicillin-resistant staphylococci are resistant to meropenem

[†]Resistance rate \geq 50% in one or more EU countries.

5.2 Propriétés Pharmacocinetiques

Chez les sujets sains la demi-vie plasmatique moyenne est d'environ 1 heure; le volume moyen de distribution est d'environ 0,25 l / kg (11 à 27 l) et la clairance moyenne est de 287 ml / min à 250 mg de tomber à 205 ml / min à 2 g. Des doses de 500, 1000 et 2000 doses de mg administrée pendant 30 minutes donnent des valeurs moyennes de la Cmax d'environ 23, 49 et 115 pg / ml, respectivement, les valeurs d'AUC correspondants étaient de 39,3, 62,3 et 153 ug.h / ml. Après la perfusion plus de 5 minutes Cmax sont 52 et 112 pg / ml après 500 et 1000 mg doses respectivement. Lorsque plusieurs doses sont administrées toutes les 8 heures à des sujets à fonction rénale normale, l'accumulation de méropénem ne se produit pas.

Une étude de 12 patients administré méropénem 1000 mg toutes les 8 heures post-chirurgicale pour les infections intra-abdominales montré une Cmax comparables et demi-vie aux sujets normaux, mais un plus grand volume de distribution 27 l

Distribution

La liaison de méropénem protéine plasmatique moyen était d'environ 2% et était indépendante de la concentration. Après administration rapide (5 minutes ou moins) la pharmacocinétique sont biexponentielle mais cela est beaucoup moins évident après 30 minutes perfusion. Meropenem a été montré pour bien pénétrer dans plusieurs liquides et tissus corporels, y compris: poumon, les sécrétions bronchiques, bile, le liquide céphalo-rachidien, tissus gynécologiques, de la peau, le fascia, les muscles et les exsudats péritonéaux.

Métabolisme

Meropenem est métabolisé par hydrolyse du cycle bêta-lactamines générer un métabolite microbiologiquement inactif. In vitro méropénem montre une sensibilité réduite à l'hydrolyse par humaine déshydropeptidase-I (DHP-I) par rapport à l'imipénème et il n'y a aucune exigence de co-administrer un DHP-I inhibiteur.

Élimination

Meropenem est principalement excrété sous forme inchangée par les reins; environ 70% (50 -75%) de la dose est excrété sous forme inchangée dans les 12 heures. Un autre 28% est récupéré sous forme de métabolite microbiologiquement inactif. L'élimination fécale représente seulement environ 2% de la dose. La clairance rénale mesurée et l'effet de spectacle probénéceide que Meropenem subit la fois par filtration et par sécrétion tubulaire.

Insuffisance rénale

Résultats de Insuffisance rénale Chez les plus de l'ASC plasmatique et plus longue demi-vie de méropénème. Il y avait des AUC augmente de 2,4 fois chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée (CICr 33-74 ml / min), 5 fois en cas d'insuffisance sévère (CICr 4-23 ml / min) et 10 fois chez les patients sous hémodialyse (CICr <2 ml / min) par rapport à des sujets sains





Galphi Laboratories Limited

(CICr > 80 ml / min). L'ASC de l'anneau ouvert microbiologiquement inactif métabolite a également considérablement augmenté chez les patients présentant une insuffisance rénale. Adaptation posologique est recommandée pour les patients présentant une insuffisance rénale modérée à sévère (voir rubrique 4.2).

Meropenem est éliminée par hémodialyse avec un jeu pendant l'hémodialyse étant d'environ 4 fois plus élevé que chez les patients anuriques.

Insuffisance hépatique

Une étude chez les patients atteints de cirrhose alcoolique montre aucun effet de maladie hépatique sur la pharmacocinétique du méropénem après des doses répétées.

Les patients adultes

Les études pharmacocinétiques réalisées chez des patients ont pas montré d'importantes différences pharmacocinétiques par rapport aux sujets sains présentant une fonction rénale équivalent. Un modèle de population élaboré à partir de données chez 79 patients atteints d'une infection intra-abdominale ou une pneumonie, a montré une dépendance du volume central sur le poids et la clairance de la clairance de la créatinine et de l'âge.

Pédiatrie

La pharmacocinétique chez les nourrissons et les enfants atteints d'une infection à des doses de 10, 20 et 40 mg / kg ont montré des valeurs de C_{max} se rapprochant de ceux des adultes à la suite de 500, 1000 et 2000 mg doses, respectivement. Comparaison a montré pharmacocinétique cohérentes entre les doses et des demi-vies similaires à ceux observés chez les adultes dans l'ensemble, mais les sujets plus jeunes (<6 mois t_{1/2} 1.6 heures). Les valeurs de la clairance moyenne de méropénem étaient 5,8 ml / min / kg (6-12 ans), 6,2 ml / min / kg (2-5 ans), 5,3 ml / min / kg (6-23 mois) et de 4,3 ml / min / kg (2-5 mois). Environ 60% de la dose sont excrétés dans les urines sur 12 heures comme méropénème avec un autre 12% sous forme de métabolite. Meropenem concentrations dans le LCR des enfants atteints de méningite sont environ 20% des concentrations plasmatiques simultanés bien qu'il y est importante variabilité inter-individuelle.

La pharmacocinétique du méropénem dans les nouveau-nés nécessitant un traitement anti-infectieux ont montré un plus grand dégagement des nouveau-nés avec l'âge chronologique ou gestationnel plus élevé avec une demi-vie moyenne globale de 2,9 heures. Simulation de Monte Carlo sur la base d'un modèle pharmacocinétique de population a montré qu'une posologie de 20 mg / kg toutes les 8 heures atteint 60% T_> CMI pour *P. aeruginosa* dans 95% des pré-terme et 91% des nouveau-nés à terme.

Personne âgée

Les études pharmacocinétiques chez les sujets sains âgés (65-80 ans) ont montré une réduction de la clairance plasmatique, qui en corrélation avec la réduction de l'âge-associé de la clairance de la créatinine, et une réduction moindre de la clairance non rénale. Aucun ajustement de la dose est nécessaire chez les patients âgés, sauf en cas d'insuffisance rénale modérée à sévère.

5.3 Données de sécurité précliniques

Les études animales indiquent que le méropénème est bien toléré par le rein. Signes histologiques d'atteinte tubulaire rénale a été observée chez les souris et les chiens uniquement à des doses de 2000 mg / kg et au-dessus après une seule administration et ci-dessus et chez les singes à 500 mg / kg dans une étude de 7 jours.

Meropenem est généralement bien toléré par le système nerveux central. Effets ont été observés dans les études de toxicité aiguë chez les rongeurs à des doses supérieures à 1000 mg / kg.

La DL50 IV du méropénem chez les rongeurs est supérieure à 2000 mg / kg.





Galpha Laboratories Limited

Dans les études à doses répétées allant jusqu'à six mois la durée que des effets mineurs ont été observés, y compris une diminution des paramètres érythrocytaires chez les chiens.

Il n'y avait aucune évidence de potentiel mutagène dans une batterie de test classique et aucun signe de toxicité pour la reproduction y compris le potentiel tératogène dans les études chez le rat à 750 mg / kg et chez le singe jusqu'à 360 mg / kg.

Il y avait une augmentation des avortements prouvés à 500 mg / kg dans une étude préliminaire chez les singes.

Il n'y avait pas de preuve d'une sensibilité accrue à méropénem chez les jeunes par rapport aux animaux adultes. La formulation intraveineuse a été bien tolérée dans les études animales.

Le seul métabolite du méropénem a un profil similaire de toxicité dans des études animales.

6. Renseignements Pharmaceutiques

6.1 Liste des excipients

Aucun

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans **Précautions particulières d'autre manipulation.**

6.3 Durée de vie

24 Mois

Après reconstitution:

Les solutions reconstituées pour injection ou perfusion intraveineuse doivent être utilisées immédiatement. Toute portion inutilisée doit être jetée.

6.4 Précautions particulières de conservation

Stocker en-dessous de 25°C dans un endroit sec. Protéger de la lumière. Tenir hors de portée des enfants.

Précautions particulières d'autre manipulation:

injection

Meropenem à être utilisé pour l'injection intraveineuse en bolus devrait être constitué avec de l'eau stérile pour injection (5 ml par 250 mg méropénem). Ceci permet d'obtenir une concentration approximative de 50 mg / ml. Solutions sont constituées incolore à jaune.

infusion

Pour les flacons de perfusion intraveineuse méropénem peuvent être directement constitués par du chlorure de sodium à 0,9% ou 5% de dextrose à infusion un volume final de 50 à 200 ml. Chaque flacon est à usage unique.

Techniques d'asepsie standard doivent être utilisés pour la préparation de la solution et de l'administration.

La solution doit être agitée avant utilisation.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément aux exigences locales.

6.5 Nature et contenu de l'emballage

« X »Mg poudre (X mg. Dépend de la puissance de la matière première) dans un flacon de verre III 20 ml de type avec un bouchon (caoutchouc bromobutyl gris avec des joints en aluminium flip-off pré-stérilisés)





Galpha Laboratories Limited

Le médicament est fourni dans un seul paquet (Monocarton) avec 1 flacons avec insert de pack et avec / sans eau stérile pour injection (selon la demande du marché)

7. **Titulaire de l'AMM**
Galpha Laboratories Limited
8. **Marketing Authorization Numbers**

9. **Date of first authorization/renewal of the authorization**

10. **Date of revision of the text**

610, Shah & Nahar, Dr. E. Moses Road, Worli, Mumbai-400 018. INDIA
Tel.: 91-22-30400999, Fax : 30400900, Website : www.galpha.com

