

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ ÜRÜNÜN ADI

MAXİPEN 1 gram IV enjeksiyon ve infüzyon için toz içeren flakon

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Her flakonda :

Etkin madde : Meropenem trihidrat 1140 mg (1000 mg meropeneme eşdeğer)

Yardımcı madde : Anhidr sodyum karbonat 208 mg

Yardımcı maddeler için, 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

İntravenöz uygulama için toz flakon.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

MAXİPEN yetişkinlerde ve çocuklarda, meropeneme duyarlı tek veya birden fazla bakterilerin neden olduğu aşağıdaki enfeksiyonların tedavisinde endikedir.

- Pnömoniler ve hastanede edinilen pnömoniler
- İdrar yolu enfeksiyonları
- İntra-abdominal enfeksiyonlar
- Endometrit ve pelvik enflamatuvar hastalıklar gibi jinekolojik enfeksiyonlar
- Deri ve deri altı dokuya ait enfeksiyonlar
- Menenjit
- Septisemi
- Febril nötropenisi olan yetişkin hastalardaki enfeksiyonlarda, ampirik tedavi şeklinde monoterapi veya anti-viral veya anti-fungal ajanlarla kombine edilerek kullanılır.

MAXİPEN'in polimikrobiyal enfeksiyonların tedavisinde tek başına veya diğer anti-mikrobiyal ajanlarla kombine kullanıldığında etkili olduğu kanıtlanmıştır.

Kistik fibrosisli ve kronik alt solunum yolu enfeksiyonu olan hastalarda IV meropenem monoterapi veya diğer antibakteriyel ajanlarla kombine olarak etkili bir şekilde kullanılmıştır. Organizmanın eradikasyonu her zaman saptanmamıştır.

Nötropenili veya primer veya sekonder immün yetmezliği bulunan pediatrik hastalarla ilgili bir deneyim yoktur.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi

Tedavinin dozu ve süresi, enfeksiyonun tipine ve şiddetine ve hastanın durumuna göre belirlenmelidir.

Önerilen Günlük Dozlar

Pnömoni, idrar yolu enfeksiyonları, endometrit gibi jinekolojik hastalıklar, deri ve deri altı doku enfeksiyonlarında 8 saatte bir 500 mg IV MAXİPEN.

Hastanede edinilen pnömoniler, peritonit, nötropenik hastalardaki enfeksiyonlar ve sepsisemide 8 saatte bir, 1 gram IV MAXİPEN.

Kistik fibrosis'de 8 saatte bir 2 grama kadar dozlar kullanılmıştır. Birçok hasta 8 saatte bir 2 gram ile tedavi edilmiştir.

Menenjitte önerilen doz 8 saatte bir 2 gram'dır.

Diğer antibiyotiklerde olduğu gibi Pseudomonas aeruginosa'ya bağlı alt solunum yolu enfeksiyonu olduğu bilinen veya şüphelenilen, durumu kritik olan hastalarda meropenem, monoterapi olarak dikkatle kullanılmalıdır.

Pseudomonas aeruginosa enfeksiyonlarının tedavisinde, duyarlılık testlerinin düzenli olarak yapılması önerilir.

Uygulama şekli

MAXİPEN IV, yaklaşık 5 dakika süren intravenöz bolus enjeksiyon veya yaklaşık 15-30 dakika süren intravenöz infüzyon ile spesifik uygun takdim şekilleri ile uygulanır.

Bolus intravenöz enjeksiyonla kullanılacak MAXİPEN IV steril enjeksiyonluk su ile hazırlanmalıdır (250 mg meropenem için 5 ml). Bu yaklaşık 50 mg/ml'lik bir konsantrasyon sağlar. Çözünmüş solüsyonlar berrak, renksiz veya açık sarı renklidir.

MAXİPEN IV intravenöz infüzyon uygun infüzyon sıvıları ile çözülebilir (50-200 ml) (Bölüm 6.2 Geçimsizlikleri ve 6.6 Kullanıma Hazırlama ve İmha Talimatları bkz.).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler :

Böbrek yetmezliği :

Kreatinin klirensi 51 ml/dakika'dan az olan hastalarda doz aşağıda belirtildiği gibi azaltılmalıdır.

Kreatinin Klirensi (ml/dakika)	Doz (500 mg, 1 gram ve 2 gram içeren birim dozlara göre)	Uygulama Sıklığı
26-50	1 birim doz	12 saatte bir
10-25	yarım birim doz	12 saatte bir
<10	yarım birim doz	24 saatte bir

Meropenem hemodiyaliz ile temizlenir. MAXİPEN tedavisine devam edilmesi gerekli ise terapötik olarak etkili plazma konsantrasyonlarına ulaşılması için birim dozun (enfeksiyonun tipine ve şiddetine göre) hemodiyaliz işleminden sonra uygulanması önerilir.

Peritoneal diyaliz uygulanan hastalarda MAXİPEN kullanımı ile ilgili deneyim yoktur.

Karaciğer Yetmezliği :

Karaciğer yetersizliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekmez (Bölüm 4.4 'e bkz.).

Pediyatrik popülasyon

3 aylıktan büyük bebeklerde ve 12 yaşına kadar olan çocuklarda enfeksiyonun tipine ve şiddetine, patojenlerin duyarlılığı ve hastanın durumuna göre önerilen doz 8 saatte bir 10-20 mg/kg'dır. 50 kg'dan ağır olan çocuklarda yetişkin dozu kullanılmalıdır.

4-18 yaş arasındaki kistik fibrosisli çocuklarda 8 saatte bir 25-40 mg/kg arasındaki dozlar kullanılarak, kronik alt solunum yolu enfeksiyonlarının akut alevlenmeleri tedavi edilmiştir.

Menenjitte önerilen doz 8 saatte bir 40 mg/kg'dır.

Böbrek fonksiyonu bozuk olan çocuklarla ilgili deneyim yoktur.

MAXİPEN genellikle yaklaşık 15-30 dakika süren intravenöz infüzyon ile uygulanır (Bölüm 6.2, 6.3 ve 6.6'ya bakınız). Alternatif olarak, 20 mg/kg'a kadar MAXİPEN dozları yaklaşık 5 dakika intravenöz bolus olarak uygulanabilir. Çocuklarda 40 mg/kg dozda intravenöz bolus enjeksiyon uygulanmasını destekleyen güvenlik verileri sınırlıdır.

Geriatrik popülasyon :

Böbrek fonksiyonu normal veya kreatinin klirensi değerleri 50 ml/dakika'dan yüksek olan yaşlı hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir.

4.3 Kontrendikasyonlar

Etkin madde veya herhangi bir yardımcı maddeye aşırı duyarlılık

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Diğer karbapenemler ve beta laktam antibiyotikler, penisilinler veya sefalosporinler arasında kısmi, çapraz allerjenite ile ilgili olarak bazı klinik ve laboratuvar verileri bulunmaktadır. Bütün beta laktam antibiyotiklerle olduğu gibi, nadiren aşırı duyarlılık reaksiyonları rapor edilmiştir (Bölüm 4.8 İstenmeyen Etkilere bkz.). Meropenem ile tedaviye başlamadan önce, geçmişinde beta laktam antibiyotiklere aşırı duyarlılık reaksiyonları göstermiş olan hastalarda bu durum göz önüne alınmalı ve MAXİPEN dikkatle kullanılmalıdır. Eğer meropeneme karşı alerjik reaksiyon olursa ilaç kesilmeli ve gerekli önlemler alınmalıdır.

Karaciğer hastalığı bulunan hastaların transaminaz ve bilirubin düzeyleri MAXİPEN kullanımı sırasında dikkatle izlenmelidir.

Diğer antibiyotiklerde olduğu gibi, duyarlı olmayan organizmaların üremesi görülebilir. Bu nedenle, her hastanın sürekli izlenmesi gerekir.

Metisiline dirençli stafilokoklara bağlı enfeksiyonlarda kullanılması önerilmez.

Hemen hemen bütün antibiyotiklerle görülebilen ve hafif dereceden yaşamı tehdit eden dereceye kadar değişebilen psödomembranöz kolit, nadiren MAXİPEN ile de rapor edilmiştir. Bu nedenle antibiyotikler gastrointestinal yakınmaları, özellikle de koliti bulunan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

MAXİPEN kullanırken diyare gelişen hastalarda, psödomembranöz kolit tanısını gözönüne almak önem taşır. Çalışmalar, Clostridium difficile tarafından üretilen bir toksinin antibiyotiğe bağlı kolitin başlıca nedenlerinden biri olduğunu gösterse de, diğer nedenler de göz önüne alınmalıdır.

MAXİPEN potansiyel olarak nefrotoksik ilaçlarla birlikte dikkatle kullanılmalıdır (Doz için bölüm 4.2'ye bkz.).

Bu tıbbi ürün her flakonda 3.9 mmol sodyum ihtiva eder. Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için gözönünde bulundurulmalıdır.

4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Probenesid, aktif tübüler sekresyon için meropenemle yarışarak meropenemin böbreklerden atılımını inhibe eder. Bunun sonucunda meropenem eliminasyon yarı ömrü ve plazma konsantrasyonu artar. Probenesid ile birlikte uygulanmayan MAXİPEN'in gücü ve etki süresi yeterli olduğundan MAXİPEN'in Probenesid ile birlikte kullanılması önerilmez.

MAXİPEN'in diğer ilaçların proteinine bağlanma veya metabolizmaları üzerindeki potansiyel etkisi ile ilgili çalışma yoktur. MAXİPEN'in proteine bağlanması düşük olduğundan (yaklaşık

%2) diğer bileşiklerin plazma proteinleri ile yer değiştirmesine dayanan herhangi bir etkileşim beklenmez.

MAXİPEN serum valproik asit seviyelerini düşürebilir. Bazı hastalarda subterapötik seviyelere erişilebilir.

MAXİPEN herhangi bir advers etkileşim göstermeden diğer ilaçlarla birlikte uygulanabilir. Bununla birlikte probenesid hariç potansiyel ilaç etkileşimleri ile spesifik veri mevcut değildir.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: B

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

MAXİPEN'in insan gebeliği sırasındaki güvenilirliği değerlendirilmemiştir. Hayvan çalışmalarında gelişen fetus üzerinde herhangi bir advers etki görülmemiştir. Hayvan üreme çalışmalarında izlenen tek yan etki maymunlarda düşük yapma sıklığının insanlarda beklenenden 13 kat artmasıdır.

Gebelik dönemi

Potansiyel faydalar, fetus üzerindeki potansiyel riskten fazla değil ise MAXİPEN gebelikte kullanılmamalıdır. Her koşulda, doktor gözetiminde kullanılmalıdır.

Laktasyon dönemi

Meropenem düşük konsantrasyonlarda hayvanların sütünde bulunmuştur. Potansiyel faydaları, bebek için potansiyel risklerinden fazla değil ise MAXİPEN süt veren annelerde kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Üreme yeteneği üzerinde etkisi bulunmamaktadır.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanımına etkisine dair herhangi bir çalışma yapılmamıştır.

4.8 İstenmeyen etkiler

MAXİPEN genellikle iyi tolere edilir. Advers etkiler nadiren tedavinin kesilmesine sebep olmuştur. Ciddi advers etkiler nadirdir.

Advers ilaç reaksiyonları aşağıda sıklık şeklinde listelenmiştir. Sıklıklar şu şekilde tanımlanır:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $\leq 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1,000$ ila $\leq 1/100$); seyrek ($\geq 1/10,000$ ila $\leq 1/1,000$), çok seyrek ($\leq 1/10,000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Kan ve lenf sistemi hastalıkları¹

Yaygın: Trombositomi

Yaygın olmayan: Eozinofili, trombositopeni,

Bilinmeyen: Lökopeni, nötropeni, agranülositozis, hemolitik anemi

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Bilinmeyen: Anjiyoödem, anafilaksi belirtileri

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı

Seyrek: Konvülziyon²

Bilinmeyen: Parestezi

Gastrointestinal hastalıkları

Yaygın: Bulantı, kusma, diyare, karın ağrısı

Bilinmeyen: Psödomembranöz kolit

Hepato-bilier hastalıkları

Yaygın: Transaminaz, alkalen fosfataz, laktik dehidrogenaz serum konsantrasyonlarında artış

Yaygın olmayan: Bilirubin seviyesinde artış

Deri ve deri-altı doku hastalıkları

Yaygın: Deri döküntüsü, kaşıntı

Bilinmeyen: Ürtiker, Eritema multiforme, Stevens-Johnson Sendromu, Toksik Epidermal Nekroliz,

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Enflamasyon, Trombofilebit, ağrı

Bilinmeyen: oral ve vajinal kandidiyazis

¹ Bazı vakalarda Pozitif direkt veya indirekt Coombs testi gelişebilir. Parsiyel tromboplastin zamanında azalma olduğu bildirilmiştir.

² Konvülziyon sıklığı, menenjitenden başka enfeksiyonlara maruz kalan hastalara göre hesaplanmıştır.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Tedavi sırasında özellikle böbrek bozukluğu olan hastalarda kazara aşırı doz oluşabilir. Pazarlama sonrasında elde edilen sınırlı deneyim, doz aşımını takiben oluşabilecek advers olayların 4.8'de tarif edilen advers olay profiline uyumlu olduğunu göstermektedir. Doz aşımı tedavisi semptomatik olmalıdır. Normal bireylerde hızla renal eliminasyon meydana gelecektir. Böbrek bozukluğu olan hastalarda meropenem ve metaboliti hemodiyalizle uzaklaştırılabilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Meropenem, parenteral olarak kullanılan ve insanlardaki dehidropeptidaz-1'e(DHP-1) karşı stabil olan bir karbapenem antibiyotiktir. Bundan dolayı DHP-1 inhibitörü ilavesine gerek yoktur.

Meropenem, yaşamsal önem taşıyan bakteri duvarı sentezini bozarak bakterisid etki gösterir. Bakteri hücre duvarından kolayca penetre olabilmesi, bütün serin β -laktamazlara yüksek düzeyde stabilite göstermesi ve Penisillin Bağlayıcı Proteinlere (PBP) belirgin affinitesi, meropenemin geniş bir aerobik ve anaerobik bakteri spektrumuna karşı güçlü bakterisid etkisini açıklar. Minimum bakterisid konsantrasyonları (MBK) çoğunlukla minimum inhibitör konsantrasyonları (MİK) ile aynıdır. Bakteri testlerinin %76'sında, MBK:MİK oranları 2 veya daha azdır.

Meropenem duyarlılık testlerinde stabildir ve bu testler normal rutin metodlarla yürütülebilir. İn vitro testler, meropenemin çeşitli antibiyotiklerle sinerjik etkili olduğunu göstermiştir. İn vitro ve in vivo testlerle meropenemin post-antibiyotik etkili olduğu tespit edilmiştir.

MAXİPEN duyarlılığı ile ilgili ortak kriterler, farmakokinetik verilere ve klinik veriler ile enfeksiyona neden olan organizmaların zon çapları ve minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) değerleri şeklindeki mikrobiyolojik verilerin birbirleri ile olan ilişkileri göz önünde bulundurularak tespit edilmiştir.

SINIFLANDIRMA	DEĞERLENDİRME METODU	
	Zon Çapı (mm)	MIC Sınır Değerleri (mg/L)
Duyarlı	≥ 14	≤ 4
Orta derecede duyarlı	12-13	8
Dirençli	≤ 11	≥ 16

Meropenemin invitro antibakteriyel spektrumu klinik olarak önemli olan ve aşağıda gösterilen gram pozitif ve gram negatif, aerobik anaerobik bakteri suşlarının büyük bir kısmını kapsar.

Gram-pozitif aerobik:

Bacillus spp., *Corynebacterium diphtheriae*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus liquifaciens*, *Enterococcus avium*, *Listeria monocytogenes*, *Lactobacillus spp.*, *Nocardia asteroides*, *Staphylococcus aureus* (penicillinase negatif ve pozitif), *Staphylococci-koagulase-negatif*; *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Staphylococcus capitis*, *Staphylococcus cohnii*, *Staphylococcus xylosus*, *Staphylococcus warneri*, *Staphylococcus hominis*, *Staphylococcus simulans*, *Staphylococcus intermedius*, *Staphylococcus sciuri*, *Staphylococcus lugdunensis*, *Streptococcus pneumoniae* (penicillin duyarlı ve rezistan), *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus equi*, *Streptococcus bovis*, *Streptococcus mitis*, *Streptococcus mitior*, *Streptococcus milleri*, *Streptococcus sanguis*, *Streptococcus viridans*, *Streptococcus salivarius*, *Streptococcus morbillorum*, *Streptococcus Group G*, *Streptococcus Group F*, *Rhodococcus equi*.

Gram-negatif aerobik:

Achromobacter xylosoxidans, *Acinetobacter anitratus*, *Acinetobacter Lwoffii* , *Acinetobacter baumannii*, *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 (Pantoea) agglomerans*, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter sakazakii*, *Escherichia coli*, *Escherichia hermannii*, *Gardnerella vaginalis*, *Haemophilus influenzae* (beta-laktamaz pozitif ve ampicillin rezistan türler dahil), *Haemophilus parainfluenzae*, *Haemophilus ducreyi*, *Helicobacter pylori*, *Neisseria meningitidis*, *Neisseria gonorrhoeae* (beta-laktamaz pozitif, penicillin rezistan ve spectinomycin rezistan türler dahil) *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, Burkholderia (Pseudomonas) cepacia, Pseudomonas fluorescens, Pseudomonas stutzeri, Pseudomonas pseudomallei, Pseudomonas acidovorans, Salmonella spp 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.

Anaerobik bakteri:

Actinomyces odontolyticus, Actinomyces meyeri, Bacteroides-Prevotella-Porphyromonas spp., Bacteroides fragilis, Bacteroides vulgatus, Bacteroides variabilis, Bacteroides pneumosintes, Bacteroides coagulans, Bacteroides uniformis, Bacteroides distasonis, Bacteroides ovatus, Bacteroides thetaiotaomicron, Bacteroides eggerthi Bacteroides capsillosis, Prevotella buccalis, Prevotella corporis, Bacteroides gracilis, Prevotella melaninogenica, Prevotella intermedia, Prevotella bivia, Prevotella splachnicus, Prevotella oralis, Prevotella disiens, Prevotella rumenicola, Bacteroides ureolyticus, Prevotella oris, Prevotella buccae, Prevotella denticola, Bacteroides levii, Porphyromonas saccharolytica, Bifidobacterium spp., Bilophila wadsworthia, Clostridium perfringens, Clostridium bifermentans, Clostridium ramosum, Clostridium sporogenes, Clostridium cadaveris, Clostridium sordellii, Clostridium butyricum, Clostridium clostridiiformis, Clostridium innocuum, Clostridium subterminale, Clostridium tertium, Eubacterium Lentum, Eubacterium aerofaciens, Fusobacterium mortiferum, Fusobacterium necrophorum, Fusobacterium nucleatum, Fusobacterium varium, Mobiluncus curtisii, Mobiluncus mulieris, Peptostreptococcus anaerobius, Peptostreptococcus micros, Peptostreptococcus saccharolyticus, Peptococcus saccharolyticus, Peptostreptococcus usaccharolyticus, Peptostreptococcus magnus,

Peptostreptococcus prevotii, *Propionibacterium acnes*, *Propionibacterium avidum*

Propionibacterium granulosum.

Stenotrophomonas maltophilia, *Enterococcus faecium* ve metisiline dirençli stafilokokların meropeneme dirençli olduğu saptanmıştır.

5.2. Farmakokinetik Özellikleri

Genel özellikler

MAXİPEN'in sağlıklı deneklerde, tek dozunun 30 dakikalık intravenöz infüzyon sonucu doruk plazma seviyeleri; 250 mg doz için 11 µg/ml, 500 mg için 23 µg/ml ve 1 gram için 49 µg/ml civarındadır. Buna rağmen uygulanan doz ile hem Cmaks hem de EAA arasında kesin bir farmakokinetik orantı yoktur. Ayrıca 250 mg ile 2 gram doz aralığında plazma klirensinde 287 ml/dakikadan 205 ml/ dakikaya bir düşüş gözlenmiştir.

MAXİPEN'in sağlıklı deneklerde 5 dakikalık intravenöz bolus enjeksiyon ile uygulanması sonucu pik plazma seviyeleri 500 mg doz için yaklaşık 52 µg/ml ve 1 g'lık doz için ise yaklaşık 112 µg/ml'dir

Emilim :

MAXİPEN'in sağlıklı deneklerde, tek dozunun 30 dakikalık intravenöz infüzyon sonucu pik plazma seviyeleri; 250 mg doz için 11 µg/ml, 500 mg için 23 µg/ml ve 1 gram için 49 µg/ml civarındadır. 1 gram MAXİPEN'in 2 dakika, 3 dakika ve 5 dakikalık intravenöz infüzyonları üçlü, çapraz çalışmalarla karşılaştırılmıştır. Bu sürelerdeki infüzyonlar, sırasıyla 110, 91 ve 94 µg/ml pik plazma seviyeleri ile sonuçlanmıştır. 500 mg'lık IV doz uygulamasından 6 saat sonra meropenem plazma seviyeleri 1 µg/ml veya bunun daha altındaki değerlere düşmüştür.

Dağılım :

Meropenemin plazma proteinine bağlanması %2 civarındadır.

Meropenem, bakteriyel menenjitli olan hastaların beyin-omurilik sıvısı da dahil olmak üzere, vücut sıvılarının ve dokularının çoğuna iyi penetre olur ve bakterilerin çoğunu inhibe etmek için gerekenden yüksek konsantrasyonlara ulaşır.

Biyotransformasyon:

Meropenem, mikrobiyolojik açıdan inaktif metabolit oluşturan beta laktam halkasının hidrolizi ile metabolize olur.

Eliminasyon

MAXİPEN öncelikli olarak değişmeden böbreklerden atılır. 12 saatte, uygulanan dozun yaklaşık %70'i idrarla değişmeden atılır. Bu süreden sonra idrarla meropenem atılımı son derece azdır. 500 mg'lık dozun uygulanmasından 5 saat sonra meropenemin üriner, konsantrasyonları 10 µg/ml üzerinde bulunmuştur. Böbrek fonksiyonları normal olan deneklerde her 8 saatte bir 500 mg veya her 6 saatte bir 1 gram uygulanması sonucu plazma veya idrarda herhangi bir birikme oluşmamıştır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Çocuklar :

Çocuklarla yapılan çalışmalar, meropenemin çocuklardaki farmakokinetiğinin yetişkinlere benzer olduğunu göstermiştir. 2 yaşın altındaki çocuklarda, meropenemin eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 1.5-2.3 saattir ve farmakokinetiği 10-40 mg/kg arasındaki doz sınırında lineerdir.

Yaşlılar :

Yaşlılarda yapılan farmakokinetik çalışmalar, meropenemin plazma klirensinde yaşla birlikte azalan kreatinin klirensiyle ilişkili bir azalma olduğunu göstermiştir.

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği olan hastalarda yapılan farmakokinetik çalışmaları, meropenemin plazma klirensinin, kreatinin klirensiyle ilişkili olduğunu göstermiştir. Böbrek bozukluğu olan hastalarda doz ayarlaması gereklidir.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer hastalığı bulunan hastalarla yapılan farmakokinetik çalışmalar, karaciğer hastalığının meropenemin farmakokinetiğini etkilemediğini göstermiştir.

Klinik öncesi güvenlik verileri

Hayvan çalışmaları meropenem'in böbrekler tarafından iyi tolere edildiğini göstermiştir. Hayvanlarla yapılan çalışmalarda meropenem sadece yüksek dozlarda (500 mg/kg) nefrotoksik etkiler göstermiştir.

Merkezi sinir sistemine etkileri sıçanlarda konvülsiyon köpeklerde kusma olarak sadece yüksek dozlarda (>2000 mg/kg) görülmüştür.

IV doz için LD50 rotentlerde 2000 mg/kg'dan daha büyüktür. Tekrarlanan dozlarla yapılan çalışmalarda (6 aya kadar) köpeklere 500 mg/kg doz uygulandığında sadece kırmızı hücre parametrelerinde hafif düşüşler ve karaciğer ağırlığında artış görülmüştür.

Sıçan ve maymunlarda mümkün olan en yüksek doz uygulanması ile yürütülen beş test sonucunda, mutajenik potansiyel ve üreme ve teratojenik toksisite kanıtı görülmemiştir. Sıçanlarda, F1 vücut ağırlığında, etkisiz doz seviyesi azalması 120 mg/kg'dır. Maymunlarda yapılan bir ön çalışmada, 500 mg/kg'da düşük yapma sıklığında artış vardır.

Yetişkin hayvanlar, genç hayvanlar karşılaştırıldığında, ikisi arasında meropeneme karşı artan bir hassasiyet kanıtı olmadığı bulunmuştur. İntravenöz formülasyonu hayvan çalışmalarında iyi tolere edilmiştir.

Meropenem'in tek metabolitide hayvan çalışmalarında benzer toksisite profiline sahiptir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Anhidr sodyum karbonat

6.2 Geçimsizlikler

MAXİPEN 6.6'da belirtilen infüzyon çözeltileri ile kullanılabilir.

MAXİPEN diğer ilaçlarla karıştırılmamalı veya diğer ilaçlara ilave edilmemelidir.

6.3 Raf ömrü

24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

MAXİPEN 25°C'nin altında oda sıcaklığında saklanmalıdır. Dondurulmamalıdır.

IV enjeksiyon ve infüzyon için taze hazırlanmış solüsyonların kullanılması önerilir. Çözülmüş ürün hemen kullanılmalıdır. Seyreltici olarak enjeksiyonluk su kullanıldığında oda sıcaklığında (25°C) 4 saat ve buzdolabında (2°C-8°C) 12 saat stabildir.

Rekonstitüsyon ve/veya ilk açılıştan sonraki saklama şartları ve süresi

Seyreltici	25°C'de stabil kaldığı saatler	2°C-8°C 'de stabil kaldığı saatler
Aşağıdakilerle hazırlanmış solüsyonlar (1-20 mg/ml)		
% 0.9 sodyum klorür	4	24
% 5 dekstroz	1	4
% 5 dekstroz ve % 0.2 sodyum klorür	1	4
% 5 dekstroz ve % 0.9 sodyum klorür	1	4
% 10 dekstroz	1	2

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Kutuda, bromobutil kauçuk tıpa ve flip-off alüminyum kapak ile kapatılmış 25 ml tip III cam flakon

Tıbbi ürün 1 flakonluk ambalajlarda piyasaya sunulur.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

MAXİPEN IV, yaklaşık 5 dakika süren intravenöz bolus enfeksiyon veya yaklaşık 15-30 dakika süren intravenöz infüzyon ile spesifik uygun takdim şekilleri ile uygulanır.

Bolus intravenöz enfeksiyonla kullanılacak MAXİPEN steril enjeksiyonluk su ile hazırlanmalıdır (250 mg meropenem için 5 ml). Bu yaklaşık 50 mg/ml'lik bir konsantrasyon sağlar. Çözünmüş solüsyonlar berrak, renksiz veya açık sarı renklidir.

MAXİPEN IV intravenöz infüzyon uygun infüzyon sıvıları ile çözülebilir (50-200 ml).

MAXİPEN aşağıdaki infüzyon sıvıları ile kullanılabilir.

% 0.9'luk Sodyum Klorür solüsyonu

% 5 veya % 10'luk dekstroz solüsyonu

% 0.2 Sodyum klorür ve % 5 dekstroz

% 5 dekstroz ile % 0.9 Sodyum klorür solüsyonu

MAXİPEN diğer ilaçları içeren solüsyonlarla karıştırılmamalıdır.

Hazırlama ve uygulama sırasında standart aseptik teknik izlenmelidir.

Hazırlanmış solüsyonlar kullanılmadan önce çalkalanmalıdır.

Bütün flakonlar tek kullanım içindir.

Kullanılmamış ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi atıkların kontrolü yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü yönetmelikleri"ne uygun olarak imha edilmelidir

7. RUHSAT SAHİBİ

İ.E.Ulagay İlaç Sanayii TÜRK A.Ş.

Davutpaşa Cad. No.12 (34010)

Topkapı - İSTANBUL

Tel.: (212) 467 11 11

Faks: (212) 467 12 12

8. RUHSAT NUMARASI

2014/637

9. İLK RUHSAT TARİHİ /RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 26.08.2014

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ