

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

MAXIPIME 0.5 g enjektabl flakon

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir flakonda toz halde 0.5 g sefepime eşdeğerde sefepim hidroklorür.

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk steril toz

Sefepim tozun rengi beyaz ila açık sarı arasında olabilir, hazırlanan çözeltinin rengi ise renksiz ila amber rengi arasında olur.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

MAXIPIME aşağıda belirtilen enfeksiyonların tedavisinde eğer etken organizma duyarlı ise kullanılır.

- Pnömoni ve bronşit dahil alt solunum yolu enfeksiyonları
- Piyelonefrit dahil komplike ve komplike olmayan idrar yolu enfeksiyonları
- Deri ve yumuşak doku enfeksiyonları
- Peritonit ve safra yolu enfeksiyonları dahil batın içi enfeksiyonlar
- Jinekolojik enfeksiyonlar
- Septisemi
- Febril nötropenide ampirik tedavi: Sefepim febril nötropenin ampirik tedavisinde monoterapi olarak endikedir. Çok ağır enfeksiyon riski taşıyan hastalarda (örneğin kemik iliği transplantasyonu öyküsü olan, hipotansiyonu olan, hematolojik bir bozukluğa sahip, şiddetli ya da uzamış nötropenisi olan hastalar) antimikrobiyal monoterapi uygun olmayabilir.
- Intra-abdominal ameliyat geçiren hastalarda cerrahi profilakside
- Çocuklarda bakteriyel menenjit

Enfeksiyon etkeni organizmanın sefepime duyarlılığını saptamak için kültür ve duyarlılık testleri yapılmalıdır. MAXIPIME ile ampirik tedavi duyarlılık testlerinin sonuçları beklenmeden başlatılabilir ve bu testlerin sonuçları belirlendiğinde antibiyotik tedavisi sonuca göre düzenlenmelidir.

MAXIPIME gram-pozitif ve gram-negatif bakterilere karşı geniş spektrumlu bakterisid etkisi nedeni ile enfeksiyona neden olan organizmanın/organizmaların belirlenmesinden önce monoterapi olarak uygulanabilir. Aerobik - anaerobik karışık enfeksiyon riski olan hastalarda,

özellikle eğer sefepime duyarlı olmayan bakteriler varsa, tedavinin başında etken organizma belirlenene kadar anti-anaerobik bir ilacın tedaviye ilavesi önerilir. Sonuçlar belli olunca, duyarlılık profiline göre, MAXIPIME'in diğer antiinfektif ajanlarla kombine uygulanıp uygulanmayacağına karar verilir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Yetişkinler ve 40 kg'ın Üzerindeki Çocuklar

Normal böbrek fonksiyonları olan yetişkinlerde ve vücut ağırlıkları 40 kg'ın üzerinde olan çocuklarda MAXIPIME doz uygulama şeması Tablo 1'te gösterilmiştir.

TABLO 1

Normal Böbrek Fonksiyonları Olan Yetişkinler ve 40 kg'ın Üzerindeki Çocuklar (12 yaş ve üstü) için Önerilen Doz Şeması*

| Enfeksiyonun Ciddiyeti | Doz ve Uygulama Yolu | Doz Aralığı |
|--|----------------------------|---------------|
| Hafif ve Orta Dereceli İdrar Yolu Enfeksiyonları | 500 mg – 1 g IV veya IM | 12 saatte bir |
| İdrar Yolu Enfeksiyonları Dışında Kalan Hafif ve Orta Dereceli Enfeksiyonlar | 1 g IV veya IM | 12 saatte bir |
| Ciddi Enfeksiyonlar | 2 g IV | 12 saatte bir |
| Çok Ciddi veya Hayatı Tehdit Eden Enfeksiyonlar | 2 g IV | 8 saatte bir |

* Tedavinin normal süresi 7-10 gündür, daha ciddi enfeksiyonlarda daha uzun süreli tedavi gerekebilir. Febril nötropenin ampirik tedavi süresi 7 gündür ya da nötropeni kaybolana kadar devam eder.

Cerrahi Profilaksi (Yetişkinler)

Intra-abdominal ameliyat geçiren hastalarda enfeksiyonu önlemek için önerilen profilaksi dozu aşağıdaki gibidir:

İlk cerrahi insizyondan 60 dakika önce başlayarak 2 g intravenöz tek doz MAXIPIME 30 dakikalık infüzyon şeklinde uygulanır (*bkz; bölüm 6.6*). MAXIPIME infüzyonu biter bitmez 500 mg intravenöz tek doz metronidazol uygulanmalıdır. Metronidazol dozu kullanma talimatına göre hazırlanmalı ve uygulanmalıdır. Geçimsizlikten dolayı, MAXIPIME ve metronidazol aynı kapta karıştırılmamalıdır (*bkz; bölüm 6.6*); metronidazol infüzyonundan önce intravenöz hattın uygun bir sıvı ile yıkanması önerilir.

Eğer ameliyat ilk profilaksi dozundan itibaren 12 saatten daha uzun sürerse, ilk dozdan 12 saat sonra ikinci bir MAXIPIME dozu ve bunu takiben metronidazol uygulanmalıdır.

Çocuklar (1 ay ve daha büyük / Normal böbrek fonksiyonu)

Önerilen normal dozlar:

Pnömoni, idrar yolu enfeksiyonları, deri ve yumuşak doku enfeksiyonları: 2 aydan daha büyük ve vücut ağırlıkları ≤ 40 kg olan hastalar için 10 gün süreyle her 12 saatte bir 50 mg/kg. Daha ciddi enfeksiyonlarda doz aralığı 8 saatte bir indirilebilir.

Septisemi, bakteriyel menenjit ve ampirik febril nötropeni tedavisi: 2 aydan daha büyük ve vücut ağırlıkları ≤ 40 kg olan hastalar için 7-10 gün süreyle her 8 saatte bir 50 mg/kg.

2 aydan küçük bebeklerde MAXIPIME kullanımı ile ilgili yeterli çalışma yapılmamıştır. Yapılan çalışmalarda 50 mg/kg'lık dozlar kullanılmışsa da, 2 aydan büyük hastalarda elde edilen farmakokinetik verilere bakarak, 1-2 aylık bebeklerde her 12 ya da 8 saatte bir 30 mg/kg'lık bir doz önerilebilir. 2 aydan büyük hastalara verilen 50 mg/kg ve 1-2 aylık hastalara verilen 30 mg/kg dozlar, 2 g yetişkin dozu ile kıyaslanabilir. Bu hastalara MAXIPIME uygulanırken dikkatli olunmalıdır.

Vücut ağırlıkları 40 kg'ın üstünde olan pediyatrik hastalara yetişkinler için önerilen dozlar uygulanabilir (*bkz; tablo 1*). 12 yaşından büyük, vücut ağırlığı 40 kg'ın altında olanlarda ise pediyatrik dozların uygulanması gerekir. Pediyatrik hastalardaki doz yetişkinler için önerilen maksimum dozu geçmemelidir (her 8 saatte bir 2 g). Pediyatrik hastalarda intramüsküler uygulamaya dair sınırlı deneyim vardır.

Uygulama şekli:

MAXIPIME intravenöz ya da intramüsküler olarak uygulanabilir. Doz ve uygulama yolu, enfeksiyon etkeni organizmaların duyarlılık dereceleri, enfeksiyonun şiddeti, hastanın durumu ve böbrek fonksiyonlarına göre değişir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek yetmezliği:

Böbrek fonksiyon yetersizliği olan hastalarda, daha yavaş olan böbrek eliminasyon hızını kompanse etmek için sefepim dozunun ayarlanması gerekir. Hafif ila orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda tavsiye edilen başlangıç sefepim dozu böbrek fonksiyonları normal olan hastalara uygulanan doz ile aynı olmalıdır.

Böbrek yetmezliği olan yetişkin hastalarda kreatinin klerensine göre önerilen idame dozu Tablo 2'de sunulmuştur.

Sadece serum kreatinin değerleri mevcut ise aşağıdaki formül (Cockcroft ve Gault denklemi) ile kreatinin klerensi tayin edilebilir.

$$\text{Erkeklerde: Kreatinin klerensi (ml/dak)} = \frac{\text{Ağırlık (kg)} \times (140 - \text{yaş})}{72 \times \text{serum kreatinini (mg/dl)}}$$

Kadınlarda: 0.85 x yukarıdaki değer

TABLO 2
Böbrek Yetmezliği Olan Yetişkin Hastalarda İdame Doz Şeması*

| Kreatinin klerensi (mL/dk) | Önerilen İdame Dozu | | | |
|----------------------------|---|----------------------|--|--|
| | Çok ciddi veya hayatı tehdit eden enfeksiyonlar | Ciddi enfeksiyonlar | İdrar yolu enfeksiyonları dışında kalan hafif ve orta dereceli enfeksiyonlar | Hafif ve orta dereceli idrar yolu enfeksiyonları |
| > 50 | 8 saatte bir 2g | 12 saatte bir 2g | 12 saatte bir 1 g | 12 saatte bir 500 mg |
| 30-50 | 12 saatte bir 2g | 24 saatte bir 2g | 24 saatte bir 1g | 24 saatte bir 500mg |
| 11-29 | 24 saatte bir 2g | 24 saatte bir 1g | 24 saatte bir 500 mg | 24 saatte bir 500mg |
| ≤ 10 | 24 saatte bir 1g | 24 saate bir 500 mg | 24 saatte bir 250 mg | 24 saatte bir 250 mg |
| Hemodiyaliz* | 24 saatte bir 500 mg | 24 saatte bir 500 mg | 24 saatte bir 500 mg | 24 saatte bir 500 mg |

*Farmakokinetik modelleme bu hastalar için azaltılmış dozlamamın gerekli olduğunu göstermektedir. Sefepim alan hemodiyaliz hastalarının dozlaması aşağıdaki şekilde olmalıdır: Sefepim tedavisinin ilk günü 1 g yükleme dozu ve bunu takiben febril nötropeni dışındaki tüm enfeksiyonlar için her gün 500 mg; febril nötropeni için ise her gün 1 g'dır. Diyaliz günlerinde, sefepim diyalizi takiben uygulanır. Sefepim mümkün olduğu kadar günün aynı saatinde uygulanmalıdır.

Diyaliz Hastaları: Hemodiyaliz uygulanacak hastalarda, diyaliz başlangıcında vücutta bulunan sefepimin yaklaşık %68'i 3 saat süren bir diyaliz süresince atılır. Ayakta peritoneal diyaliz yapılacak hastalarda, sefepim böbrek fonksiyonları normal olan hastalar için önerilen dozlarda uygulanabilir (örn. enfeksiyonun ciddiyetine göre 48 saat ara ile 250 mg, 500 mg, 1 g veya 2 g).

Böbrek yetmezliği olan çocuklar: Pediyatrik hastalarda sefepim başlıca idrarla atıldığı için (bkz; bölüm 5.2), bu popülasyonda MAXIPIME dozunun ayarlanması gerekir.

2 ay – 12 yaş arası hastalarda 50 mg/kg'lık ve 1-2 aylık hastalarda 30 mg/kg'lık dozlar yetişkinlerdeki 2 g'lık doza eşdeğerdir. Yukarıdaki tabloda (Tablo 2) gösterildiği gibi, doz araları aynı şekilde uzatılmalı ya da doz azaltılmalıdır. Sadece serum kreatinin biliniyorsa, aşağıdaki metotlar kullanılarak kreatinin klerensi hesaplanabilir.

$$\text{Kreatinin klerensi (ml/dak./1,73 m}^2) = 0,55 \times \text{boy (cm)} / \text{serum kreatini (mg/dl)}$$

$$\text{Kreatinin klerens (ml/dak./1,73 m}^2) = 0,52 \times \text{boy (cm)} / \text{serum kreatini (mg/dl)} - 3,6$$

Karaciğer yetmezliği: Karaciğer yetmezliği durumunda doz ayarlaması gerekmez.

Pediyatrik popülasyon: Ayrıntılı bilgi için “Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi” bölümünde çocuklar ile ilgili kısma bakınız.

Geriyatrik popülasyon: Klinik çalışmalarda, böbrek yetmezliği olmadığı takdirde normal yetişkinler için önerilen dozu alan yaşlı hastalarda MAXIPIME’in klinik etkililiği ve güvenliliğinin yetişkin hastalardakinden farklı olmadığı kaydedilmiştir (bkz; bölüm 4.4).

4.3 Kontrendikasyonlar

Sefalosporin grubu antibiyotikler, penisilinler ve diğer beta-laktam antibiyotikler veya yardımcı maddelerden herhangi birine karşı alerjisi olanlarda kontrendikedir.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Böbrek yetmezliğinden dolayı üriner atılımın azaldığı (kreatinin klerensi ≤ 50 ml/dakika) veya böbrek fonksiyonunu baskılayan diğer rahatsızlıkları bulunan hastalarda daha yavaş olan böbrek eliminasyon hızını kompanse etmek için, MAXIPIME dozu ayarlanmalıdır. Böbrek yetmezliği veya böbrek fonksiyonunu baskılayan diğer rahatsızlıkları olan hastalarda normal dozlarla yüksek ve uzun süreli antibiyotik konsantrasyonları oluşabileceğinden, bu grup hastalara sefepim uygulanacağı zaman idame doz azaltılmalıdır. İdame dozu, böbrek yetmezliğinin derecesine, enfeksiyonun şiddetine ve neden olan organizmanın duyarlılığına göre tesbit edilmelidir (bkz; bölüm 4.2). İlaç kullanıma sunulduktan sonraki güvenlik araştırmasında, geri-dönümlü ensefalopati (konfüzyon, halüsinasyonlar, stupor ve koma dahil bilinç kaybı), miyoklonus, nöbet (konvülsif olmayan epileptik durum dahil) ve/veya böbrek fonksiyon bozukluğu kaydedilmiştir (bkz; bölüm 4.8). Bu vakaların pek çoğu böbrek yetmezliği olan ve önerilenden daha yüksek dozda MAXIPIME alan hastalarda ortaya çıkmıştır. Genelde, nörotoksisite semptomları sefepimin kesilmesinden ve/veya hemodiyalizden sonra ortadan kalkar ancak bazı vakalar fatal olmuştur.

MAXIPIME dahil hemen hemen bütün antibakteriyel ajanların kullanımıyla *Clostridium difficile* ile ilişkilendirilen diyare (CDAD) bildirilmiştir ve şiddetine göre hafif diyareden fatal kolitlere kadar sıralanabilir. Antibiyotik kullanımını takiben diyare görülen hastalarda bu teşhis (CDAD) göz önünde bulundurulmalıdır. Antibakteriyel ajan kullanımından iki ay sonrasına kadar *Clostridium difficile* ile ilişkilendirilen diyare görüldüğü bildirilmiş olduğundan, bu süreç içerisinde bilinçli ilaç kullanımı gerekmektedir. Eğer *Clostridium difficile* ile ilişkilendirilen diyare teşhis edilir veya bu teşhisten şüphelenilirse; devam eden ve doğrudan *Clostridium difficile*’ye karşı etkili olmayan antibiyotik kullanımının kesilmesi gerekebilir.

Aminoglikozidler ve potent diüretikler gibi nefrotoksik potansiyele sahip ilaçlar, MAXIPIME ile birlikte uygulandığında böbrek fonksiyonu dikkatle izlenmelidir.

Özellikle ilaçlara karşı alerjik reaksiyon gösteren hastalarda antibiyotikler dikkatle uygulanmalıdır. Eğer MAXIPIME uygulanmasında alerjik bir reaksiyon görülürse ilaç derhal kesilmeli ve hastaya gerekli tedavi uygulanmalıdır. Ciddi aşırı duyarlılık reaksiyonları görülürse epinefrin veya diğer destekleyici tedavi gerekebilir.

Diğer antibiyotiklerle olduğu gibi, MAXIPIME duyarlı olmayan organizmaların aşırı üremesine sebep olabilir. Tedavi sırasında süperenfeksiyon görülürse, uygun önlemlerin alınması gerekir.

Yaşlılarda Kullanımı: Klinik çalışmalarda, 6400'den daha fazla MAXIPIME tedavisi gören yetişkin hastaların % 16'sı 75 yaş ve daha yaşlı iken % 35'i 65 yaş ve üzerindedir. Klinik çalışmalarda, böbrek yetmezliği olmadığı takdirde normal yetişkinler için önerilen dozu alan yaşlı hastalarda MAXIPIME'in klinik etkinliği ve güvenliliğinin yetişkin hastalardakinden farklı olmadığı kaydedilmiştir. Daha genç hastalara kıyasla eliminasyon yarı ömründe biraz uzama ve böbrek klerensi değerlerinde düşme görülür. Böbrek fonksiyonu azalan yaşlı hastalarda doz ayarlaması önerilir (bkz; bölüm 4.2).

Sefepimin esasen böbrekler tarafından atıldığı bilinmektedir ve bu ilacın toksik reaksiyon riski böbrek fonksiyon yetersizliği olan hastalarda daha yüksek olabilir.

Yaşlı hastalar, böbrek fonksiyonunun azalmasına daha yatkın olduklarından doz seçiminde dikkatli olunmalı ve böbrek fonksiyonları gözlenmelidir (bkz; bölüm 4.4, 4.8 ve 5.2).

Sefepimin normal dozları ile böbrek yetmezliği olan yaşlı hastalarda geri-dönümlü ensefalopati (konfüzyon, halüsinasyon, stupor dahil bilinç kaybı), miyoklonus, nöbet (konvülsif olmayan epileptik durum dahil) ve/veya böbrek hastalığı meydana gelmiştir (bkz; bölüm 4.4 ve 4.8).

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

MAXIPIME çözeltileri pekçok beta-laktam antibiyotikler gibi metronidazol, vankomisin, gentamisin, tobramisin sülfat ve netilmisin sülfat çözeltileri ile etkileşebileceğinden kanştırılmamalıdır, çünkü fiziksel ya da kimyasal geçimsizlik söz konusudur. Ancak, eğer MAXIPIME ile aynı zamanda tedavi gerekiyorsa, bu antibiyotikler ayrı ayrı uygulanmalıdır.

Aminoglikozid antibiyotiklerin nefrotoksisite ve ototoksisite potansiyellerinin yüksek olması nedeniyle yüksek dozlarda aminoglikozidlerin MAXIPIME ile birlikte uygulanması halinde böbrek fonksiyonları dikkatle izlenmelidir. Probenesid böbrek tübüler sekresyonu azaltır ve bu mekanizma ile atılan sefalosporinlerin eliminasyon ömrünün uzamasına ve toksisite riskinin artmasına neden olur. Diğer sefalosporinler ile furosemid gibi güçlü diüretiklerin birlikte uygulanması ile nefrotoksisite rapor edilmiştir.

MAXIPIME ile tedavi edilen hastalarda hatalı pozitif glikozüri reaksiyonları görülebilir. Glikoz-oksidadı baskılayan metotlarla hatalı pozitif reaksiyonlar görülmemiştir.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye:

Gebelik Kategorisi: B.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon):

Sefepim için, gebeliklerde maruz kalmaya ilişkin yeterli klinik veri mevcut değildir.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik / embriyonal / fetal gelişim / doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir (bkz. bölüm 5.3).

Gebelik dönemi:

Hayvanlardaki üreme çalışmaları ilacın insanlardaki yanıtını tam olarak öngöremediğinden, bu ilaç kesinlikle gerekmedikçe gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi:

Sefepim çok düşük konsantrasyonlarda anne sütüyle atılmaktadır. Emziren kadınlara sefepim uygulanırken dikkatli olunmalıdır.

Üreme yeteneği / Fertilite:

Sıçanlarda hiç bir fertilite yetersizliği görülmemiştir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

MAXIPIME'in araç ve makine kullanımı üzerindeki etkisi incelenmemiştir.

4.8 İstenmeyen etkiler

MAXIPIME genellikle iyi tolere edilir. Klinik çalışmalarda (N=5598) MAXIPIME'e bağlı en sık rastlanan yan etkiler gastrointestinal semptomlar ve aşırı duyarlılık reaksiyonlarıdır.

MAXIPIME ile ilişkili olan yan etkiler şu şekildedir:

Aşağıdaki sıklık grupları kullanılmıştır:

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

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Kızarıklık, döküntü, ürtiker

Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın: Bulantı, kusma, oral monilyazis, diyare, kolit (pseudomembranöz kolit dahil)

Yaygın: Karın ağrısı, konstipasyon

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Baş ağrısı

Yaygın: Sersemlik, parestezi

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Çok yaygın: Ateş, vajinit, eritem

Yaygın: Genital prurit, tat alma bozukluğu, titreme ve spesifik olmayan monilyazis

Vasküler hastalıklar

Yaygın: Vazodilatasyon

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın: Dispne

%0.05'den daha az sıklıkla görülen klinik olarak önemli olaylar anaflaksi ve nöbetlerdir.

IV infüzyon yerinde flebit (%2,9) ve enflamasyon (%0,1) gibi lokal reaksiyonlar görülebilir. Bu reaksiyonlar hastaların %5,2'sinde görülmüştür. Enjeksiyon yerinde enflamasyon ve ağrı yaşayan hastaların %2,6'sında MAXIPIME'in IM uygulaması çok iyi tolere edilmiştir.

İlaç Kullanıma Sunulduktan Sonraki Deneyim

Sefepim ile yapılan Kuzey Amerika klinik çalışmaları sırasında rapor edilen yan etkilere ilave olarak, dünya çapındaki pazarlama sonrası deneyimler sırasında da aşağıdaki yan etkiler kaydedilmiştir. Ancak, spontan klinik çalışma raporlarının kontrolsüz olması nedeni ile bu yan etkilerin MAXIPIME'e bağlı olup olmadığı tespit edilememiştir.

Aynı sınıftan diğer ilaçlarda olduğu gibi, ensefalopati (konfüzyon, halüsinasyonlar, stupor ve koma dahil bilinç kaybı), nöbet, miyoklonus, ve/veya böbrek yetmezliği kaydedilmiştir. Pek çoğu, böbrek yetmezliği olan ve önerilenden daha yüksek dozlarda MAXIPIME alan hastalarda görülmüştür.

Diğer sefalosporinlerde olduğu gibi, anaflaktik şok dahil anafilaksi, geçici lökopeni, nötropeni, agranülositoz ve trombositopeni kaydedilmiştir.

Sefalosporin grubu antibiyotik kullanıldığında kaydedilen yan etkiler ve değişen laboratuvar bulguları şunlardır: Stevens-Johnson Sendromu, eritema multiform, toksik epidermal nekroliz, toksik nefropati, aplastik anemi, hemolitik anemi, hemoraji ve idrar glukozu için hatalı pozitif test.

Laboratuvar Testleri Üzerindeki Etkileri

Klinik çalışmalar sırasında başlangıç değerleri normal olan hastalarda gelişen laboratuvar testi anormallikleri geçici olmuştur. %1-2 sıklıkta (aksi belirtilmediği takdirde) gelişen geçici laboratuvar test anormallikleri şunlardır: alanin aminotransferaz (% 3,6), aspartat aminotransferaz (%2,5), alkalın fosfataz, total bilirubin, anemi, eozinofili, protrombin zamanında uzama, parsiyel tromboplastin zamanı (%2,8) ve hemolizsiz pozitif Coombs testi (%18,7). Hastaların %0,5 ila %1'inde kan üre azotu ve/veya serum kreatininde geçici artış, geçici trombositopeni görülmüştür. Geçici lökopeni ve nötropeni de görülmüştür (< %0,5).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon

MAXIPIME'in bebeklerde ve çocuklarda kaydedilen güvenlilik profili yetişkinlerdeki ile benzerdir. Klinik çalışmalarda en sık kaydedilen yan etki döküntüdür.

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Ciddi aşırı doz olgularında, özellikle böbrek fonksiyon bozukluğu olanlarda, sefepim vücuttan hemodiyaliz ile uzaklaştırılabilir. Peritoneal diyaliz ise yararlı değildir. Böbrek fonksiyon yetmezliği olan hastalara, ilaç yüksek dozlarda verildiği zaman kazayla doz aşımı oluşmuştur (bkz; bölüm 4.2, 4.4 ve 4.8). Doz aşımı semptomları, ensefalopati, (konfüzyon, halüsinasyonlar, stupor ve koma dahil bilinç kaybı) miyoklonus, nöbet ve nöromüsküler uyarılma şeklindedir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Diğer beta-laktam antibakteriyeller

ATC kodu: J01DE01

Etki mekanizması:

Sefepim bakteri hücre duvarı sentezini inhibe ederek bakterisid etki gösteren geniş spektrumlu bir antibiyotiktir.

Mikrobiyoloji:

Aminoglikozidlere veya üçüncü kuşak sefalosporinlere direnç gösteren pek çok suş da dahil, gram-pozitif ve gram-negatif bakteriler üzerine etki gösterir. Sefepim pek çok beta-laktamaz tarafından hidrolize oldukça dirençlidir ve kromozom kodlu beta-laktamazlara afinitesi düşüktür. Gram-negatif bakteri hücrelerine hızla penetre olur.

Escherichia coli ve *Enterobacter cloacae* kullanılarak yapılan çalışmalarda, sefepim penisiline bağlı protein (PBP) 3'e yüksek afinite ile bağlanmış ve bunu PBP 2 ve daha sonra PBP 1a ve 1b izlemiştir. PBP 2'ye bağlanma diğer parenteral sefalosporinlerden anlamlı oranda daha yüksek afinite ile gerçekleşir. Bu antibakteriyel aktivitesini artırabilir. Sefepimin PBP 1a ve 1b'ye olan orta dereceli afinitesi muhtemelen genel bakterisid aktivitesine katkıda bulunmaktadır.

Zaman-öldürme analizi (öldürme-eğrileri) ve minimum bakterisid konsantrasyonun (MIC) belirlenmesi ile sefepimin pek çok bakteri türüne karşı bakterisid olduğu gösterilmiştir. Sefepimin MBC/MIC oranı test edilen bütün gram-pozitif ve gram-negatif türlerin izolatlarının %80'inden fazlası için ≤ 2 olmuştur. Özellikle *Pseudomonas aeruginosa* izolatları ile aminoglikozidlerle *in vitro* sinerji kanıtlanmıştır.

Sefepimin aşağıda gösterilen organizmaların suşlarının birçoğuna karşı etkili olduğu gösterilmiştir:

Gram-pozitif aeroblar:

Staphylococcus aureus (beta-laktamaz üreten suşlar dahil),

Staphylococcus epidermidis (beta-laktamaz üreten suşlar dahil) ve ayrıca

S. hominis ve *S. saprophyticus* dahil diğer stafilokoklar,

Streptococcus pyogenes (A grubu streptokoklar),

Streptococcus agalactiae (B grubu streptokoklar),

Streptococcus pneumoniae (orta derecede penisiline dirençli suşlar dahil, MİK 0.1-1 mg/ml arasında),

diğer beta-hemolitik streptokoklar (C, F, G grupları),

S. bovis (D grubu),

Viridans streptococci.

Not: Enterokokların bir çok suşları, örneğin *Enterococcus faecalis* ve metisiline dirençli stafilokoklar sefepim dahil bir çok sefalosporinlere dirençlidir.

Gram-negatif aeroblar:

Acinetobacter calcoaceticus (anitratu, lwoffi alttürleri),
Aeromonas hydrophila Capnocytophaga türleri,
C. diversus ve C. freundii dahil Citrobacter türleri,
Campylobacter jejuni,
E. cloacae, E. aerogenes, E. sakazakii dahil Enterobacter türleri,
Escherichia coli,
Gardnerella vaginalis,
Haemophilus ducreyi,
Haemophilus influenzae (beta-laktamaz üreten suşlar dahil)
Haemophilus parainfluenzae,
Hafnia alvei,
K. pneumoniae, K. oxytoca, K. ozaenae dahil Klebsiella türleri,
Legionella türleri,
Morganella morganii,
Moraxella catarrhalis (Branhamella catarrhalis) (beta-laktamaz üreten suşlar dahil),
Neisseria gonorrhoeae (beta-laktamaz üreten suşlar dahil),
Neisseria meningitidis,
Pantoea agglomerans (Enterobacter agglomerans olarak bilinen),
P. mirabilis, P. vulgaris dahil Proteus türleri,
P. rettgeri, P. stuartii dahil Providencia türleri,
P. aeruginosa, P. putida, P. stutzeri dahil Pseudomonas türleri
Salmonella türleri,
S. marcescens, S. Liquefaciens dahil Serratia türleri,
Shigella türleri,
Yersinia enterocolitica.

Not: Sefepim *Xanthomonas maltophilia (Pseudomonas maltophilia)*'nın birçok suşlarına karşı etkisizdir.

Anaeroblar:

Bacteroides türleri,
Clostridium perfringens,
Fusobacterium türleri,
Mobiluncus türleri,
Peptostreptococcus türleri,
Veillonella türleri ve
Bacteroides melaninogenicus olarak bilinen Prevotella melaninogenica 'ya karşı etkilidir.

Not : Sefepim *Bacteroides fragilis* ve *Clostridium difficile*'e karşı etkisizdir.
Aminoglikozit antibiyotiklerle sinerji gözlenmiştir.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

MAXIPIME'in aktif maddesi olan sefepim hidroklorür, geniş spektrumlu bir sefalosporin antibiyotiktir.

Yetişkinler

Emilim:

30-dakikalık tek IV infüzyonları ya da 500 mg, 1 g ve 2 g'lık IM enjeksiyonları takiben normal yetişkin erkeklerde farklı zamanlarda gözlenen ortalama plazma sefepim konsantrasyonları Tablo 3'te özetlenmiştir.

IM uygulamayı takiben, sefepim tamamen emilir.

TABLO 3
Ortalama Sefepim Plazma Konsantrasyonları (mcg/mL)
Sağlıklı Yetişkin Erkek Vakalarda

| Sefepim dozu | 0,5 saat | 1 saat | 2 saat | 4 saat | 8 saat | 12 saat |
|--------------|----------|--------|--------|--------|--------|---------|
| 500 mg IV | 38,2 | 21,6 | 11,6 | 5,0 | 1,4 | 0,2 |
| 1 g IV | 78,7 | 44,5 | 24,3 | 10,5 | 2,4 | 0,6 |
| 2 g IV | 163,1 | 85,8 | 44,8 | 19,2 | 3,9 | 1,1 |
| 500 mg IM | 8,2 | 12,5 | 12,0 | 6,9 | 1,9 | 0,7 |
| 1 g IM | 14,8 | 25,9 | 26,3 | 16,0 | 4,5 | 1,4 |
| 2 g IM | 36,1 | 49,9 | 51,3 | 31,5 | 8,7 | 2,3 |

Dağılım:

Spesifik dokulardaki ve vücut sıvılarındaki sefepim konsantrasyonları Tablo 4'da gösterilmiştir.

Serum proteinlerine bağlanma oranı ortalama % 16,4'tir ve serumdaki konsantrasyonundan bağımsızdır.

TABLO 4
Sağlıklı Yetişkin Erkek Vakalarda Farklı Vücut Sıvı (mcg/mL) ve
Dokularında (mcg/g) Ortalama Sefepim Konsantrasyonları

| Doku ya da sıvı | Doz (IV) | Dozdan sonra ortalama örnek alma süresi (saat) | Ortalama konsantrasyon |
|-----------------|----------|--|------------------------|
| İdrar | 500 mg | 0-4 | 292 |
| | 1 g | 0-4 | 926 |
| | 2 g | 0-4 | 3120 |
| Safra | 2 g | 9,4 | 17,8 |
| Peritoneal sıvı | 2 g | 4,4 | 18,3 |
| Blister sıvısı | 2 g | 1,5 | 81,4 |
| Bronş mukozası | 2 g | 4,8 | 24,1 |
| Sputum | 2 g | 4,0 | 7,4 |

| | | | |
|--------------|-----|-----|------|
| Prostat | 2 g | 1,0 | 31,5 |
| Apandis | 2 g | 5,7 | 5,2 |
| Safra kesesi | 2 g | 8,9 | 11,9 |

Biyotransformasyon:

Sefepim N-metilpirolidine metabolize edilir, N-metilpirolidin ise hızla N-okside dönüşür. Uygulanan dozun yaklaşık % 85'i değişmeden idrarla atılır; idrarda yüksek konsantrasyonlarda sefepim bulunur. Uygulanan dozun %1'inden daha azı N-metilpirolidin, % 6,8'i N-oksit, %2,5'i ise sefepimin epimeri şeklinde idrara çıkar.

Eliminasyon:

Sefepimin kanda ortalama eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 2 saattir ve 250 mg - 2 g'dır. Sağlıklı şahıslarda 9 gün süre ile her 8 saatte uygulanan 2 g intravenöz çözeltilerde vücutta birikme görülmemiştir. Total vücut klerensi ortalama 120 ml/dakika'dır. Sefepimin böbrek klerensi ortalama 110 ml/dakika olup, sefepim esas olarak glomerüler filtrasyon yoluyla başlıca böbreklerden atılır.

Doğrusallık/Doğrusal Olmayan Durum:

Sefepimin kanda ortalama eliminasyon yarı ömrü doza bağlı bir değişiklik göstermez.

Hastalardaki Karakteristik Özellikler

Pediyatrik hastalar: Sefepimin tek ve çoklu doz farmakokinetiği 2,1 ay ila 11,2 yaş arasında, IV infüzyon veya IM enjeksiyon ile 50 mg/kg'lık dozlar uygulanan hastalarda değerlendirilmiştir; çoklu dozlar her 8 ya da 12 saatte bir en az 48 saat süreyle uygulanmıştır.

Çocuklarda tek IV dozu takiben total vücut klerensi ortalama 3,3 ml/dak/kg, ortalama dağılım hacmi 0,3 L/kg ve ortalama eliminasyon yarı ömrü ise 1,7 saattir. Uygulanan dozun % 60,4'ü değişmeden idrarla atılır, böbrek klerensi 2,0 ml/dak/kg ile başlıca atılım yoludur.

Çoklu IV dozları takiben, sefepimin ortalama kararlı durum plazma konsantrasyonları ilk dozdan sonrakilere benzer olmuş, yalnızca tekrarlanan dozdan sonra hafif bir birikme görülmüştür.

İnfanthardaki ve çocuklardaki diğer farmakokinetik parametreler dozlama planı ne olursa olsun (her 12 saatte bir ya da her 8 saatte bir) ilk-doz ve kararlı-durum arasında farklı olmamıştır. Ayrıca farklı yaşlardaki hastalar ile erkek ve dişi hastalar arasında hiç bir farmakokinetik fark görülmemiştir.

IM enjeksiyonu takiben kararlı durumda, 68 mcg/mL'lik ortalama pik sefepim plazma konsantrasyonlarına ortalama 45. dakika içinde ulaşılmıştır. Kararlı durumda IM enjeksiyondan sonra ortalama çukur konsantrasyon 8 saatte 6,0 mcg/mL olmuştur. IM enjeksiyondan sonra biyoyararlanım ortalama %82 olmuştur.

Sefepimin serebrospinal sıvıdaki konsantrasyonları plazmadaki oranları ile karşılaştırmalı olarak Tablo 5'te verilmiştir.

Tablo 5: İnfant ve Çocuklarda* Sefepimin Ortalama Plazma (PL) ve Serebrospinal Sıvı (CSF) Konsantrasyonları ve CSF/PL Oranları

| Numune Zamanı (saat) | N | Plazma Konsantrasyonu (mcg/mL) | CSF Konsantrasyonu (mcg/mL) | Oran CSF/PL |
|----------------------|---|--------------------------------|-----------------------------|-------------|
| 0,5 | 7 | 67,1 (51,2) | 5,7 (7,3) | 0,12 (0,14) |
| 1 | 4 | 44,1 (7,8) | 4,3 (1,5) | 0,10 (0,04) |
| 2 | 5 | 23,9 (12,9) | 3,6 (2,0) | 0,17 (0,09) |
| 4 | 5 | 11,7 (15,7) | 4,2 (1,1) | 0,87 (0,56) |
| 8 | 5 | 4,9 (5,9) | 3,3 (2,8) | 1,02 (0,64) |

* Ortalama 2,6 (3,0) yaş, 3.1 ay ila 12 yaş arasındaki hastalar. Merkezi sinir sistemi enfeksiyonundan şüphe edilen hastalar, 5 ila 20 dakika süren IV infüzyon şeklinde her 8 saatte bir 50 mg/kg dozunda sefepim ile tedavi edilmiştir. Tek plazma ve CSF numuneleri, sefepim tedavisinin 2. veya 3. gününde infüzyon sonunda tabloda gösterilen numune alma zamanlarında seçilmiş hastalardan toplanmıştır.

Geriyatrik hastalar: 65 yaş ve üzeri sağlıklı gönüllülere tek doz 1 g IV uygulanan sefepimin genç gönüllülere nazaran EAA değeri daha yüksek ve böbrek klerens değeri daha düşüktür. Eğer böbrek fonksiyonları baskılanırsa, yaşlı hastalarda doz ayarı yapılması önerilir. (bknz. bölüm 4.2 ve 4.4)

Karaciğer yetmezliği: Sefepimin farmakokinetiği tek doz 1 g alan karaciğer fonksiyonu zayıflamış hastalarda değişmemiştir. Sefepimin farmakokinetiği kistik fibroz hastalarında klinik olarak önemli derecede değişmemiştir. Bu hasta popülasyonlarında MAXIPIME dozajını değiştirmek gerekmez.

Böbrek yetmezliği: Değişik derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda yarılanma ömrü uzar, vücut klerensi ile kreatinin klerensi arasında doğrusal bir ilişki vardır. Bu nedenle bu grup hastalarda doz ayarlaması önerilir. Diyaliz tedavisi gereken ciddi böbrek yetmezliği olan hastalarda ortalama yarılanma ömrü, hemodiyaliz için 13 saat ve devamlı ayakta peritoneal diyaliz tedavisi görenler için 19 saattir.

Diğer: Kistik fibrozu olan hastalarda akut pulmoner alevlenmenin tedavisinde sefepim ile klinik iyileşme gözlenmiştir (n=24, ortalama yaş 15, yaş aralığı 5-47). Bu hasta popülasyonunda antibiyotik tedavisi ile bakteriyolojik eradikasyon sağlanamayabilir. Kistik fibrozu olan hastalarda sefepim farmakokinetiğinde klinik açıdan önemli bir değişiklik gözlenmemiştir.

Klinik Çalışmalar

Febril Nötropenideki Hastalar: Sefepim monoterapisinin febril nötropenili hastalardaki etkililiği ve güvenliliği sefepim monoterapisi (2 g dozunda 8 saatte bir i.v.) ile seftazidim monoterapisini (2 g dozunda 8 saatte bir i.v.) karşılaştıran iki çok-merkezli randomize çalışma ile değerlendirilmiştir. Bu çalışmalar 317 değerlendirilebilir hastayı kapsamaktadır. Değerlendirilebilir hasta popülasyonunun özellikleri Tablo 6'da verilmiştir.

Tablo 6: Değerlendirilebilir Hastaların Demografik Özellikleri (Yalnızca İlk Atak)

| Toplam | Sefepim | Seftazidim |
|--------------------------------------|--------------------|--------------------|
| | 164 | 153 |
| Ortalama yaş (yıl) | 56.0 (18–82 arası) | 55.0 (16–84 arası) |
| Erkek | 86 (%52) | 85 (%56) |
| Kadın | 78 (%48) | 68 (%44) |
| Lösemi | 65 (%40) | 52 (%34) |
| Diğer hematolojik maligniteler | 43 (%26) | 36 (%24) |
| Tümör kitlesi | 54 (%33) | 56 (%37) |
| Ortalama MNS seyrek (hücre/ μ L) | 20.0 (0–500 arası) | 20.0 (0–500 arası) |
| Ortalama nötropeni süresi (gün) | 6.0 (0–39 arası) | 6.0 (0–32 arası) |
| Yerleştirilmiş venöz kateter | 97 (%59) | 86 (%56) |
| Profilaktik antibiyotik | 62 (%38) | 64 (%42) |
| Kemik iliği grefti | 9 (%5) | 7 (%5) |
| Başlangıçta SKB <90 mm Hg | 7 (%4) | 2 (%1) |

MNS = mutlak nötrofil sayısı; SBP = sistolik kan basıncı

Klinik yanıt oranları Tablo 7’de verilmiştir. Sefepim’in, tüm sonuç ölçekleri için terapötik olarak seftazidim’e eşdeğer olduğu bulundu.

Tablo 7: Febril Nötropenili Hastaların Ampirik Tedaviye Birleştirilmiş Yanıt Oranları

| Sonuç Ölçekleri | % Yanıt | |
|--|--------------------|-----------------------|
| | Sefepim (n=164) | Seftazidim (n=153) |
| İlk atak tedavi değişikliği yapılmadan, yeni febril dönem veya enfeksiyon olmadan düzeldi, tedavinin tamamlanması için oral antibiyotik kullanıldı | 51 | 55 |
| İlk atak tedavi değişikliği yapılmadan, yeni febril dönem veya enfeksiyon olmadan düzeldi, tedavi sonrası oral antibiyotik kullanılmadı | 34 | 39 |
| Hayatta kaldı, tedavi modifikasyonuna izin verildi | 93 | 97 |
| İlk atak tedavi modifikasyonu olmaksızın düzeldi ve tedavinin tamamlanması için oral antibiyotik kullanıldı | 62 | 67 |
| İlk atak tedavi modifikasyonu olmaksızın düzeldi ve tedavi sonrası oral antibiyotik kullanılmadı | 46 | 51 |

Sefepim monoterapisinin ciddi enfeksiyon riski olan hastalarda (yakın zamanda kemik iliği nakli yapılmış, başlangıçta hipotansiyonu olan, altta yatan hematolojik malignitesi olan veya ciddi veya uzamış nötropenisi olan hastalar) etkinliğini destekleyecek yeterli bilgi bulunmamaktadır. Septik şoktaki hastalar için veri yoktur.

Cerrahi Profilaksi

Bu endikasyon 19 yaşın üzerindeki (ortalama yaş 66) kolorektal ameliyat geçiren hastaların katıldığı bir randomize, açık, çok merkezli klinik çalışmaya dayanır. Bu çalışmada ameliyattan önce intravenöz tek doz 2 g MAXIPIME uygulamasını takiben intravenöz tek doz 500 mg metronidazol (N=307) uygulanmış ve bu uygulama 2 g'lık tek doz intravenöz seftriakson dozu ve bunu takiben metronidazol (N=308) uygulaması ile karşılaştırılabilir bulunmuştur. Doz uygulaması ilk cerrahi insisyondan 0 ila 3 saat önce yapılmıştır. Klinik başarı oranları, ameliyattan sonra 6 hafta boyunca hem ameliyat yerinde hem de intra-abdominal enfeksiyonların oluşmaması bakımından her iki tedavi grubunda da %75 olmuştur (bkz; bölüm 4.2).

5.3 Klinik ncesi güvenlilik verileri

Karsinojenез, Mutajenez ve Fertilite Yetersizliği

Karsinojenik potansiyelini değerlendirmek için hayvanlarda uzun-dönem çalışma yapılmamıştır. *In vitro* ve *in vivo* genotoksisite testleri sefepimin genotoksik olmadığını göstermiştir. Sıçanlarda hiç bir fertilite yetersizliği görülmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

zltilinin pH'ını 4.0 - 6.0 arasında tutmak için yaklaşık 725 mg/g L-arjinin içerir.

6.2 Geçimsizlikler

MAXIPIME zltileri pekçok beta-laktam antibiyotikler gibi metronidazol, vankomisin, gentamisin, tobramisin sülfat ve netilmisin sülfat zltileri ile etkileşebileceğinden karıştırılmamalıdır, nk fiziksel ya da kimyasal geçimsizlik söz konusudur. Ancak, eğer MAXIPIME ile aynı zamanda tedavi gerekiyorsa, bu antibiyotikler ayrı ayrı uygulanmalıdır.

MAXIPIME'in ve başka ilaçların intravenöz yol uygulandığı zaman aynı zltide karıştırılmamaları önerilir.

6.3 Raf mr

36 ay

zlti kullanılacağı zaman hazırlanır.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

Toz halinde 30°C'nin altındaki oda sıcaklığında ve ışıktan korumak için orijinal ambalajında saklayınız.

Sulandırıldığında 30°C'nin altındaki oda sıcaklığında 24 saat, buzdolabında 7 gün saklanmalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

1 Flakon + üzücü ampul (5 ml steril, apirojen bidistile su) bulunan kutularda.

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

Çözeltilerin Hazırlanması ve Uygulama Şekli:

MAXIPIME toz, Tablo 8'de gösterilen seyreltici hacimleri kullanarak hazırlanmalıdır.

TABLO 8
MAXIPIME Çözeltilerin Hazırlanması

| | Sulandırılması İçin Eklenecek Miktar (ml) | Yaklaşık Elde Edilecek Hacim (ml) | Yaklaşık Sefepim Konsantrasyonu (mg/ml) |
|---------------|---|--------------------------------------|---|
| Intravenöz | | | |
| 500 mg flakon | 5 | 5,6 | 100 |
| 1 g flakon | 10 | 11,3 | 100 |
| Intramüsküler | | | |
| 500 mg flakon | 1,3 | 1,8 | 280 |
| 1 g flakon | 2,4 | 3,6 | 280 |

Intravenöz Uygulama:

IV uygulama ciddi veya hayatı tehdit eden enfeksiyonlarda, özellikle şok olasılığı olan hastalarda tercih edilir.

MAXIPIME direkt IV uygulamada yukarıdaki tabloda gösterilen miktarlarda enjeksiyonluk steril su, % 5'lik enjeksiyonluk dekstroz veya % 0.9 sodyum klorür ile çözündürülerek uygulanır. Damara direkt olarak 3 - 5 dakikalık bir süre içerisinde uygulanır ya da uygun bir IV çözelti infüzyonu uygulanan hastalarda uygulama setine enjekte edilir.

IV infüzyon için, 500 mg ve 1 g'lık MAXIPIME flakon, yukarıda gösterildiği şekilde, direkt IV uygulama için olduğu gibi hazırlanmalıdır. Daha sonra elde edilen çözeltinin gerekli miktarı uygun bir IV sıvının bulunduğu bir IV setine aktarılır. Elde edilen çözelti yaklaşık 30 dakikalık bir sürede uygulanmalıdır.

İntramüsküler Uygulama:

MAXIPIME, Tablo 8'de gösterilen hacimlerde steril enjeksiyonluk su, % 0.9 sodyum klorür, % 5 enjeksiyonluk dekstroz veya paraben veya benzil alkollü bakteriyostatik enjeksiyonluk su ile çözündürülebilir. Daha sonra derin IM enjeksiyon ile geniş bir kas kütlesine (örneğin gluteus maximusun üst dış kadranı) uygulanır. Bir farmakokinetik çalışmada, 1 g'a kadar dozlar (volümler <3,1 mL) tek enjeksiyon yerlerinde uygulanmıştır; maksimum IM doz (2 g/6,2 ml) iki enjeksiyon yerinde uygulanmıştır. Her ne kadar MAXIPIME %0,5 ya da %1,0 Lidokain hidroklorür ile hazırlanabilirse de, bu genellikle gereksizdir çünkü MAXIPIME IM uygulamada çok az ağrı yapar ya da hiç ağrı olmaz.

Uygunluk ve Stabilite

İntravenöz: MAXIPIME 1 ve 40 mg/mL arasındaki konsantrasyonlarda aşağıdaki IV infüzyon sıvılarından biriyle geçimlidir: %0,9 Sodyum Klorür Enjeksiyon, %5 ve %10 Dekstroz Enjeksiyon, M/6 Sodyum Laktat Enjeksiyon, %5 Dekstroz ve %0,9 Sodyum Klorür

Enjeksiyon, Laktatlı Ringer ve %5 Dekstroz Enjeksiyon. Bu çözeltiler oda sıcaklığında (20-25 °C) 24 saate veya buzdolabında (2 - 8 °C) 7 güne kadar stabildirler.

MAXIPIME'in karışım uygunluğu ve stabilite bilgisi Tablo 9'da özetlenmiştir.

TABLO 9
Sefepim Karışım Stabilitesi

| Maxipime Konsantrasyonu | Karışım ve Konsantrasyon | IV İnfüzyon Solüsyonları | Stabilite Süresi | |
|-------------------------|-----------------------------------|--|--|-----------|
| | | | Oda sıcaklığı ve ışık | Buzdolabı |
| 40 mg/mL | Amikasin 6 mg/mL | NS ya da D5W | 24 saat | 7 gün |
| 40 mg/mL | Ampisilin 1 mg/mL | D5W | 8 saat | 8 saat |
| 40 mg/mL | Ampisilin 10 mg/mL | D5W | 2 saat | 8 saat |
| 40 mg/mL | Ampisilin 1 mg/mL | NS | 24 saat | 48 saat |
| 40 mg/mL | Ampisilin 10 mg/mL | NS | 8 saat | 48 saat |
| 4 mg/mL | Ampisilin 40 mg/mL | NS | 8 saat | 8 saat |
| 4-40 mg/mL | Klindamisin 0,25-6 mg/mL | NS ya da D5W | 24 saat | 7 gün |
| 4 mg/mL | Heparin 10-50 ünite/mL | NS ya da D5W | 24 saat | 7 gün |
| 4 mg/mL | Potasyum klorür 10-40 mEq/L | NS ya da D5W | 24 saat | 7 gün |
| 4 mg/mL | Teofilin 0,8 mg/mL | D5W | 24 saat | 7 gün |
| 1-4 mg/mL | NA | Parenteral beslenme solüsyonu ^a | 8 saat | 3 gün |
| 0,125-0,25 mg/mL | NA | Peritoneal Diyaliz Solüsyonu ^b | Oda sıcaklığı/ışık ya da 37°C'de 24 saat | 7 gün |

^a = Aminosyn^R II %4.25, elektrolit ve kalsiyumlu %25 dekstroza
^b = Inpersol^R, %4.25 dekstrozlu
NS = %0.9 Sodyum Klorür Enjeksiyon
D5W = %5 Dekstroz Enjeksiyon
NA = uygulanamaz

İntramüsküler: MAXIPIME gösterildiği şekilde hazırlandığı zaman (Tablo 8) oda sıcaklığında 24 saat ya da buzdolabında 7 gün aşağıdaki seyrelticilerin kullanılması şartıyla stabildir: Steril Enjeksiyonluk Su, %0,9 Sodyum Klorür Enjeksiyon, %5 Dekstroz Enjeksiyon, Parabenli veya Benzil Alkollü Bakteriyostatik Enjeksiyonluk Su ya da %0,5 veya %1 Lidokain hidroklorür.

Not: Parenteral ilaçlarda, uygulamadan önce, görsel olarak partikül madde kontrolü yapılmalı ve eğer partikül madde varsa ilaç kullanılmamalıdır.

Diğer sefalosporinlerde olduğu gibi, MAXIPIME toz ve çözeltinin renginde koyulaşma olabilir, ancak bu durum ilacın potensini etkilemez.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıkları Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Bristol-Myers Squibb İlaçları Inc. İstanbul Şubesi

Maslak - İstanbul

Tel: (0212) 335 89 00

Faks: (0212) 286 2496

e-mail: ruhsat@bmsilac.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI

10.07.1996 -178/97

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 10.07.1996

Ruhsat yenileme tarihi: 10.07.2006

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ