KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ ÜRÜNÜN ADI

MAXİPEN 1000 mg IV enjeksiyon ve infüzyon için toz içeren flakon
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Her flakonda:

Etkin madde:
Meropenem trihidrat ..... 1140,94 mg (1000 mg meropeneme eşdeğer)

Yardımcı madde:
Anhidr sodyum karbonat ..... 208 mg

Bir flakon, yaklaşık 90 mg (yaklaşık 4,0 mEq) sodyum içerir.
Yardımcı maddeler için, 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

İntravenöz enjeksiyon veya infüzyon çözeltisi için toz içeren flakon.
Beyaz veya hafif sarımsı beyaz kristalize toz.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

MAXİPEN yetişkinlerde ve 3 aydan büyük çocuklarda, aşağıdaki enfeksiyonların tedavisinde endikedir. (bkz. bölüm 4.4. ve 5.1):

- Hastane kökenli ve ventilatörle ilişkili pnömoni dahil ağır pnömoni
- Kistik fibrozisde bronko-pulmoner enfeksiyonlar
- Komplike idrar yolu enfeksiyonları
- Komplike intra-abdominal enfeksiyonlar
- İntra-partum ve post-partum enfeksiyonlar
- Komplike deri ve yumuşak doku enfeksiyonları
- Akut bakteriyel menenjit

Yukarıda listelenen enfeksiyonların herhangi birisi ile ilişkili olan ya da ilişkili olduğundan şüphe edilen bakteriyemili hastaların tedavisinde.

MAXİPEN bakteriyel enfeksiyonun yol açtığından şüphe edilen ateşli nötropenik hastaların tedavisinde kullanılabilir.

Antibakteriyel ilaçların uygun şekilde kullanımına yönelik resmi kılavuzlar dikkate alınmalıdır.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi

Dozlama için aşağıda verilen tablolar genel tavsiyeleri içermektedir.

Uygulanan meropenem dozu ve tedavi süresi, tedavi edilen enfeksiyonun tipine, şiddetine ve hastanın klinik cevabına göre belirlenmelidir.

Bilhassa daha az duyarlı bakteri türlerinin (örn. *Enterobacteriaceae, Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter* türleri) neden olduğu enfeksiyonların bazılarının ya da çok ağır enfeksiyonların tedavisinde erişkinler ve ergenlerde günde üç kez 2 g'a dek olan bir doz ve çocuklarda günde üç kez 40 mg/kg'a dek olan bir doz uygun olabilir.

Böbrek yetmezliği olan hastalar tedavi edilirken dozlamada ilave hususların dikkate alınması gereklidir (daha fazla bilgi için aşağıya bakınız).

Erişkinler ve Ergenler

Enfeksiyon	**Her 8 saatte bir uygulanacak doz**
Hastane kökenli pnömoni ve ventilatörle ilişkili pnömoni dahil ağır pnömoni	500 mg veya 1 g
Kistik fibroziste bronko-pulmoner enfeksiyonlar	2 g
Komplike idrar yolu enfeksiyonları	500 mg veya 1 g
Komplike intra-abdominal enfeksiyonlar	500 mg veya 1 g
İntra-partum ve post-partum enfeksiyonlar	500 mg veya 1 g
Komplike deri ve yumuşak doku enfeksiyonları	500 mg veya 1 g
Akut bakteriyel menenjit	2 g
Febril nötropenik hastaların tedavisi	1 g

Uygulama şekli

MAXİPEN IV, genellikle yaklaşık 15-30 dakika süren intravenöz infüzyon ile uygulanır. (bkz. bölüm 6.2, 6.3 ve 6.6)

Alternatif olarak 1 g'a dek olan dozlar yaklaşık 5 dakika süren intravenöz bolus enjeksiyon ile de verilebilir. Yetişkinlerde 2 g'a dek olan dozların intravenöz bolus enjeksiyon ile uygulanmasını destekleyen kısıtlı güvenlilik verisi bulunmaktadır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Kreatinin klerensi 51 mL/dakika'dan az olan erişkin ve ergen hastalarda doz aşağıda belirtildiği gibi ayarlanmalıdır. Bu doz ayarlaması uygulamalarını 2 g'lık birim doz için destekleyici sınırlı veri vardır.

Kreatinin Klerensi (mL/dakika)	**Doz (500 mg, 1 gram ve 2 gram içeren birim dozlara göre, yukarıdaki tabloya bakınız)**	**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 ve hemofiltrasyon ile temizlenir. Gerekli doz hemodiyaliz işleminin tamamlanmasından sonra uygulanmalıdır.

Peritonal diyaliz uygulanan hastalarda belirlenmiş doz tavsiyeleri yoktur.

Karaciğer yetmezliği:
Karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekmez (bkz. bölüm 4.4).

Pediyatrik popülasyon:
3 aylıktan küçük çocuklar
Meropenemin 3 aylıktan küçük çocuklarda güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir ve optimal doz rejimi tanımlanmamıştır. Ancak kısıtlı farmakokinetik veriler, her 8 saatte bir 20 mg/kg'lık dozun uygun bir doz rejimi olabileceğini düşündürmektedir (bkz. bölüm 5.2).

3 ay - 11 yaş arası ve vücut ağırlığı 50 kg'a dek olan çocuklar
Önerilen doz rejimleri aşağıdaki tabloda gösterilmiştir:

Enfeksiyon	**Her 8 saatte bir uygulanacak doz**
Hastane kökenli pnömoni ve ventilatörle ilişkili pnömoni dahil ağır pnömoni	10 veya 20 mg/kg
Kistik fibroziste bronko-pulmoner enfeksiyonlar	40 mg/kg
Komplike idrar yolu enfeksiyonları	10 veya 20 mg/kg
Komplike intra-abdominal enfeksiyonlar	10 veya 20 mg/kg
Komplike deri ve yumuşak doku enfeksiyonları	10 veya 20 mg/kg
Akut bakteriyel menenjit	40 mg/kg
Febril nötropenik hastaların tedavisi	20 mg/kg

Vücut ağırlığı 50 kg'dan fazla olan çocuklar
Erişkin dozu uygulanmalıdır.
Böbrek fonksiyonu bozuk olan çocuklarla ilgili deneyim yoktur.
MAXİPEN genellikle yaklaşık 15-30 dakika süren intravenöz infüzyon ile uygulanır (bkz. bölüm 6.2, 6.3 ve 6.6). 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 güvenlilik verileri sınırlıdır.

Geriyatrik popülasyon:
Böbrek fonksiyonu normal veya kreatinin klerensi değerleri 50 mL/dakika'dan yüksek olan yaşlı hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir.
Ürünün uygulama öncesindeki sulandırma talimatları için bölüm 6.6'ya bakınız.

4.3 Kontrendikasyonlar
Etkin madde veya bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birisine karşı aşırı duyarlılık.
Diğer herhangi bir karbapenem antibiyotik ilaca karşı aşırı duyarlılık.
Diğer herhangi bir beta-laktam antibiyotik ilaca karşı (örn. penisilinler ya da sefalosporinler) ciddi aşırı duyarlılık (örn. anaflaktik reaksiyon, ciddi deri reaksiyonu).

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Bir hastanın kişiye özel tedavisinde, meropenemin seçiminde enfeksiyonun ağırlığı, diğer uygun antibiyotiklere karşı direncin yaygınlığı ve karbapeneme dirençli bakterilere karşı seçildiğindeki riskler gibi faktörler esas alınarak bir karbapenem antibiyotiğinin kullanılmasının uygun olup olmadığı düşülmelidir.

Enterobacteriaceae, Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter türlerinin direnci

Enterobacteriaceae, Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter türlerinin penemlere direnci Avrupa Birliği içinde değişir. Hekimlere bu bakterilerin penemlere karşı yerel direnç yaygınlığını dikkate almaları tavsiye edilir.

Aşırı duyarlılık reaksiyonları

Bütün beta laktam antibiyotiklerle olduğu gibi, ciddi ve nadiren ölümcül aşırı duyarlılık reaksiyonları rapor edilmiştir (bkz. bölüm 4.3 ve 4.8).

Karbapenemlere, penisilinlere veya diğer beta-laktam antibiyotiklere karşı aşırı duyarlılık öyküsü olan hastalar meropeneme karşı da aşırı duyarlı olabilirler. Meropenem ile tedaviye başlamadan önce, hastaların geçmişinde beta-laktam antibiyotiklere aşırı duyarlılık reaksiyonlarının olup olmadığı dikkatle soruşturulmalıdır.

Eğer ciddi alerjik reaksiyon oluşursa MAXİPEN kesilmeli ve gerekli önlemler alınmalıdır.

Meropenem alan hastalarda Stevens- Johnson Sendromu (SJS), toksik epidermal nekroliz (TEN), eozinofili ve sistemik semptomların eşlik ettiği ilaç reaksiyonu (DRESS), eritema multiforme (EM) ve akut generalize ekzantematöz püstüloz (AGEP) gibi şiddetli kutanöz advers reaksiyonlar (SCAR) rapor edilmiştir (bkz. bölüm 4.8). Bu reaksiyonlara dair işaret ve semptomlar oluşursa meropenem hemen kesilmeli ve alternatif bir tedavi düşünülmelidir.

Antibiyotik İlişkili Kolit

Meropenem dahil hemen hemen bütün antibiyotiklerle antibiyotik ilişkili kolit ve psödomembranöz kolit, rapor edilmiştir ve şiddeti hafiften yaşamı tehdit edici dereceye kadar değişebilir. Bu nedenle meropenem tedavisi esnasında ya da sonrasında diyaresi olan hastalarda bu tanı önemlidir (bkz. bölüm 4.8). Meropenem ile tedavinin kesilmesi ve Clostridium difficile için özgün tedavi uygulanması düşünülmelidir.

Peristalzisi inhibe eden tıbbi ürünler verilmemelidir.

Nöbetler

Meropenem dahil karbapenemlerle tedavi esnasında nöbetler seyrek olarak bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.8).

Hepatik Fonksiyonun İzlenmesi

Hepatik toksisite riski nedeniyle (kolestaz ve sitoliz ile hepatik disfonksiyon) meropenem ile tedavi esnasında karaciğer fonksiyonu yakından izlenmelidir (bkz. bölüm 4.8).

Karaciğer hastalığı olanlarda kullanım: Önceden karaciğer bozukluğu olan hastalar meropenem ile tedavi edilirken karaciğer fonksiyonu takip edilmelidir. Doz ayarlaması gerekli değildir (bkz. bölüm 4.2).

Direk antiglobulin testi (Coombs testi) serokonversiyonu
Meropenem ile tedavi esnasında pozitif direkt veya indirekt Coombs testi oluşabilir.

Valproik asit/sodyum valproat/valpromid ile birlikte kullanım:
Meropenem ile valproik asit/sodyum valproat/valpromidin eş zamanlı kullanımı önerilmez (bkz. bölüm 4.5).
MAXİPEN sodyum içerir.
MAXİPEN 1000 mg: Bu tıbbi ürün her bir 1 g'lık flakonda 90 mg sodyum içerir, bu da WHO önerisi olan yetişkinler için maksimum günlük 2 g'lık sodyum alımının %4,5'ine denk gelmektedir. Bu miktar, kontrollü sodyum diyeti olan hastalarda dikkate alınmalıdır.

Meropenem/vaborbaktamın bir bileşeni olan meropenem kullanımı ile rabdomiyoliz bildirilmiştir. Eğer rabdomiyoliz belirti veya semptomları gözlenirse, meropenem tedavisi kesilmeli ve uygun tedavi başlatılmalıdır.

4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri
Probenesid hariç hiçbir tıbbi ürünle etkileşim çalışması yapılmamıştır.

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 meropenem verilirse dikkat edilmelidir. MAXİPEN'in diğer ilaçların proteine bağlanması veya metabolizması üzerine potansiyel etkisi çalışılmamıştır. Ancak MAXİPEN'in proteine bağlanması düşük olduğundan diğer bileşiklerin plazma proteinleri ile yer değiştirmesine dayanan herhangi bir etkileşim beklenmez.

Karbapenem ilaçlarla birlikte uygulandığında valproik asidin serum seviyelerinde düşüşler bildirilmiştir. Yaklaşık iki gün içinde valproik asit düzeylerinde %60-100 oranında azalma ile sonuçlanır. Hızlı başlangıç ve düşüşün artması nedeniyle karbapenem türevi ilaçlarla valproik asit/sodyum valproat/valpromidin birlikte uygulanmasının yönetilmesi mümkün değildir ve bundan dolayı birlikte kullanılmamalıdırlar (bkz. bölüm 4.4).

Oral antikoagülanlar
Varfarin ile antibiyotiklerin eşzamanlı kullanımı antikoagülan etkilerini arttırabilir. Oral olarak antibakteriyel ilaçlarla birlikte varfarin dahil antikoagülan verilmiş olan hastalarda antikoagülan etki artışına dair çok sayıda rapor bulunmaktadır. Risk enfeksiyonun altında yatan sebebe, hastanın yaşı ve genel durumuna göre değişebilir. Bu yüzden INR (international normalised ratio)'deki artışa antibiyotiğin katkısını değerlendirmek zordur. Antibiyotikler oral anti-koagülan bir ilaçla birlikte verildiğinde INR, uygulama esnasında sık sık ve uygulamadan kısa bir süre sonra izlenmelidir.

Pediyatrik popülasyon:
Etkileşim çalışmaları sadece yetişkinlerde yapılmıştır.

4.6 Gebelik ve laktasyon
Genel tavsiye
Gebelik kategorisi: B

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
Veri bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi
Meropenemin gebe kadınlarda kullanımına ilişkin veri yoktur veya sınırlı sayıdadır. Hayvanlar üzerinde yapılan calışmalar, 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). Önlem olarak hamile kadınlarda kullanımından kaçınılmalıdır.

Laktasyon dönemi
Düşük miktarlarda meropenemin insan sütüne geçtiği rapor edilmiştir. Meropenem tedavinin anneye potansiyel faydası bebeğe olabilecek potansiyel riski geçmedikçe emziren kadınlarda kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite
MAXİPEN'in insanlar üzerindeki üreme yeteneğine ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Hayvan çalışmaları üreme toksisitesi ile ilintili direkt veya indirekt zararlı etkiler göstermez.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler
Araç ve makine kullanımına etkisine dair herhangi bir çalışma yapılmamıştır. Ancak araç ve makine kullanılırken, meropenem kullanımına bağlı baş ağrısı, parestezi ve konvülsiyon görüldüğü hesaba katılmalıdır.

4.8 İstenmeyen etkiler
Meropenem tedavisi uygulanan 5.026 olguda 4.872 hastanın incelenmesinde en sık bildirilen meropenem ilişkili advers reaksiyonlar diyare (%2,3), deri döküntüsü (%.1,4), bulantı/kusma (%1,4) ve enjeksiyon yerinde enflamasyon (%1,1)'du. En yaygın rapor edilen meropenem-ilişkili laboratuar advers olayları trombositoz (%1,6) ve yükselen karaciğer enzimleriydi (%1,5-4,3).

Advers ilaç reaksiyonları aşağıda sistem organ sınıflamasına ve sıklığa göre listelenmiştir.
Çok yaygın (≥1/10); yaygın (≥1/100 ila ≤1/10); yaygın olmayan (≥1/1.000 ila <1/100); seyrek (≥1/10.000 ila <1/1.000), çok seyrek (<1/10.000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar
Yaygın olmayan: Oral ve vajinal kandidiyazis

Kan ve lenf sistemi hastalıkları
Yaygın: Trombositemi
Yaygın olmayan: Eozinofili, trombositopeni, lökopeni, nötropeni, agranülositoz, hemolitik anemi

Bağışıklık sistemi hastalıkları
Yaygın olmayan: Anjiyoödem, anaflaksi (bkz. bölüm 4.3 ve 4.4)

Sinir sistemi hastalıkları
Yaygın: Baş ağrısı
Yaygın olmayan: Parestezi
Seyrek: Konvülsiyonlar (bkz. bölüm 4.4), deliryum

Gastrointestinal hastalıkları
Yaygın: Bulantı, kusma, diyare, karın ağrısı
Yaygın olmayan: Antibiyotik ilişkili kolit (bkz. bölüm 4.4)

Hepato-biliyer hastalıkları
Yaygın: Transaminaz artışı, serumda alkalen fosfataz artışı, serumda laktat dehidrogenaz artışı
Yaygın olmayan: Serumda bilirubin artışı, ilaç kaynaklı karaciğer hasarı

Deri ve deri-altı doku hastalıkları
Yaygın: Deri döküntüsü, kaşıntı
Yaygın olmayan: Ürtiker, toksik epidermal nekroz, Stevens-Johnson Sendromu, eritema multiforme
Bilinmeyen: DRESS Sendromu (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms), akut generalize ekzantematöz püstüloz (bkz. bölüm 4.4)

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları
Rabdomiyoliz*

*Vaborem'in bir bileşeni olan meropenem ile pazarlama sonrası dönemde gözlenmiştir

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları:
Yaygın olmayan: Kan kreatinin ve üre artışı

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar
Yaygın: Enflamasyon, ağrı
Yaygın olmayan: Tromfilebit, enjeksiyon bölgesinde ağrı

Pediyatrik Popülasyon
MAXİPEN, 3 aydan büyük çocuklarda kullanılmaktadır. Sınırlı sayıdaki verilere göre çocuklarda advers ilaç reaksiyonu artış riskine dair kanıt bulunmamaktadır. Elde edilen tüm raporlar yetişkin popülasyonunda elde edilen veriler ile tutarlıdır.

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
Böbrek yetmezliği olan hastalarda doz bölüm 4.2'de tanımlandığı şekilde ayarlanmazsa rölatif aşırı doz olasıdır. Pazarlama sonrasında elde edilen sınırlı deneyim, doz aşımını takiben oluşabilecek advers olayların 4.8'de tarif edilen advers olay profiline uyumlu olduğunu göstermektedir ve genellikle şiddetleri hafif olup ilacın kesilmesi veya dozun azaltılması ile giderilir. Doz aşımı tedavisi semptomatik olmalıdır.
Böbrek fonksiyonu normal bireylerde hızlı renal eliminasyon meydana gelecektir.
Meropenem ve metaboliti hemodiyalizle uzaklaştırılabilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: Sistemik kullanım için antibakteriyeller, karbapenemler
ATC kodu: J01DH02

Etki Mekanizması
Penisilin bağlayan proteinlere (PBP'ler) bağlanarak Gram-pozitif ve Gram-negatif bakterilerde bakteri hücre duvarı sentezini inhibe etmek suretiyle bakterisidal aktivitesini gösterir.

Farmakokinetik/Farmakodinamik ilişki
Diğer betalaktam antibakteriyel ajanlara benzer şekilde, meropenem konsantrasyonlarının MİK'i (T:zaman> MiK: Minimum İnhibisyon Konsantrasyonu) aştığı zaman, etkinlik ile en iyi korele olduğu gösterilmiştir. Klinik öncesi modellerde meropenem, plazma konsantrasyonları, dozlama aralığının yaklaşık% 40'ında enfekte organizmaların MİK'ini aştığında etkinlik göstermiştir.

Direnç mekanizması
Meropeneme karşı direç aşağıdakilerden kaynaklanabilir:
1) Gram-negatif bakterilerin dış membranında permeabilitede azalma (porinlerin üretimindeki azalma nedeniyle)
2) Hedef PBP'lere afinite azalması
3) Dış akış pompası bileşenlerinin artışı
4) Karbapenemlerle hidrolize olabilen beta-laktamazların üretimi.

Karbapeneme dirençli bakteriler sebebiyle oluşan lokalize enfeksiyon kümeleri Avrupa Birliği'nde rapor edilmiştir.

Meropenem ve kinolon, aminoglikozit, makrolid ve tetrasiklin sınıfı ilaçlar arasında hedef bazlı çapraz direnç yoktur. Ancak, bakteriler impermeabilite ve/veya dışa akış pompasının dahil olduğu mekanizmalar söz konusu olduğunda antibakteriyel ilaçların bir sınıfına daha fazla direnç gösterebilir.

Sınır değerleri
MİK testi için Antimikrobiyel Duyarlılık Testi için Avrupa Komitesinin (EUCAST: European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) klinik sınır değerleri aşağıda verilmiştir.

Meropenem için EUCAST klinik MİK sınır değerleri (2013-02-11, v 3.1)

Organizma	**Duyarlılık (S) (mg/l)**	**Direnç (R) (mg/l)**
Enterobacteriaceae	≤ 2	> 8
Pseudomonas türleri	≤ 2	> 8
Acinetobacter türleri	≤ 2	> 8
Streptococcus grup A, B, C ve G	not 6	not 6
Streptococcus pneumoniae[1]	≤ 2	> 2
Viridans group *streptococci*[2]	≤ 2	> 2
Enterococcus türleri	--	--
Staphylococcus türleri	not 3	not 3
Haemophilus influenzae[1,2] ve	≤ 2	> 2

Moraxella catarrhalis[2]		
Neisseria meningitidis[2,4]	≤ 0,25	> 0,25
Klostridiyum difficile *Grampozitif anaeroblar*	≤ 2	> 8
Gramnegatif anaeroblar	≤2	> 8
Listerya monositojenler	≤ 0,25	> 0,25
Türle bağıntılı olmayan sınır değerleri[5]	≤ 2	> 8

[1] Menenjitte Streptococcus pneumoniae ve Haemophilus influenzae için meropenem sınır değerleri 0,25 mg/l (Duyarlı) and 1 mg/l (Dirençli).
[2] Yukarıdaki duyarlılık sınır değerlerinin üzerinde MİK değerleri olan izolatlar çok nadirdir veya henüz rapor edilmemiştir. Bu tip herhangi bir izolatla tanıma ve antimikrobiyel duyarlılık testleri tekrarlanmalıdır ve sonuç doğrulanırsa izolat referans bir laboratuvara gönderilmelidir. Halihazırda dirençli sınır değerinin üzerindeki MİK değerleri ile doğrulanan izolatın klinik cevabı hakkında kanıt elde edilene dek dirençli olarak bildirilmelidirler.
[3] Stafilokokların karbapenemlere duyarlılığı sefoksitin duyarlılığından kaynaklanır.
[4] Sadece menenjitle ilintili sınır değerleri.
[5] Türle bağıntılı olmayan sınır değerleri PK/PD verileri kullanılarak tayin edilir ve özgün türlerin MİK dağılımı bağımsızdır. Sadece spesifik sınır değerleri olmayan organizmalar için kullanılırlar. Türle bağıntılı olmayan sınır değerleri aşağıdaki dozajları esas almıştır: EUCAST sınır değerleri, en düşük doz olarak meropenem 1000 mg x 3 günlük 30 dakikaya dek intravenöz uygulama için tatbik edilir. 2 g x 3 günlük ağır enfeksiyonlar için dikkate alınmalıdır ve I/R sınır değerine ayarlanır.
[6] Streptokok grupları A, B, C, ve G'nin beta-laktam duyarlılığı penisilin duyarlılığından sonuçlandırılır.
-- = Duyarlılık testleri önerilmez; türler ilaçla tedavi için zayıf hedeftir. İzolatlar test yapılmaksızın R (dirençli) olarak rapor edilebilir.

Edinilmiş direncin prevalansı coğrafi olarak değişken olabilir ve bilhassa ağır enfeksiyonlar tedavi edilirken dirençle ilgili seçilmiş türlerin zamanı ve yerel bilgi istenebilir. Gerekirse, en azından bazı enfeksiyonlarda ilacın yararlılığı şüpheli olduğunda uzman görüşü alınabilir.

Aşağıda listelenen patojenler klinik deneyimden ve tedavi kılavuzlarını esas alarak belirlenmiştir.

Genel olarak duyarlı olan türler
Gram-pozitif aeroblar
Enterococcus faecalis[$]
Staphylococcus aureus (metisilin-duyarlı)[£]
Staphylococcus epidermidis dahil Stafilokok türleri (metisilin-duyarlı)
Streptococcus agalactiae (Grup B)
Streptococcus milleri grubu (S. anginosus, S. constellatus, ve *S. intermedius)*
Streptococcus pneumoniae
Streptococcus pyogenes (Grup A)

Gram-negatif aeroblar
Citrobacter freundii
Citrobacter koseri

Enterobacter aerogenes
Enterobacter cloacae
Escherichia coli
Haemophilus influenza
Klebsiella oxytoca
Klebsiella pneumonia
Morganella morganii
Neisseria meningitidis
Proteus mirabilis
Proteus vulgaris
Serratia marcescens

Gram-pozitif anaeroblar
Clostridium perfringens
Peptoniphilus asaccharolyticus
Peptostreptococcus türleri *(P. micros, P anaerobius, P. magnus dahil)*

Gram-negatif anaeroblar
Bacteroides caccae
Bacteroides fragilis group
Prevotella bivia
Prevotella disiens

Edinilmiş direncin sorun olabildiği türler
Gram-pozitif aeroblar
Enterococcus faecium$\$\dagger$

Gram-negatif aeroblar
Acinetobacter species
Burkholderia cepacia
Pseudomonas aeruginosa

Doğal olarak dirençli organizmalar
Gram-negatif aeroblar
Stenotrophomonas maltophilia
Legionella türleri

Diğer mikro-organizmalar
Chlamydophila pneumoniae
Chlamydophila psittaci
Coxiella burnetii
Mycoplasma pneumoniae
$ Doğal orta düzey hassasiyet gösteren türler
£ Tüm metisiline dirençli stafilokoklar meropenemede dirençlidir.
† Direnç oranı ≥ %50, bir veya daha fazla Avrupa Birliği ülkesinde

Ruam ve melioidoz: Meropenemin insanlardaki kullanımı *in vitro B.mallei* ve *B. pseudomallei* duyarlılık verilerine ve sınırlı insan verisine dayanmaktadır. Hekimler ruam hastalığının ve melioidozun tedavisinde ulusal ve uluslararası konsensüs belgelerine başvurmalıdır.

5.2. Farmakokinetik Özellikler

Genel özellikler

Sağlıklı gönüllülerde ortalama plazma yarı ömrü yaklaşık 1 saattir; ortalama dağılım hacmi yaklaşık 0,25 l/kg (11-27 l) ve ortalama klerens 250 mg'da 287 mL/dak iken 2 g'da 205 mL/dak'ya düşer. İnfüzyon yolu ile 30 dakika boyunca verilen 500, 1000 ve 2000 mg'lık dozların C_{maks} değerleri sırasıyla yaklaşık 23, 49 ve 115 mcg/mL olup EAA değerleri olan 39,3, 62,3 ve 153 mcg.s/mL ile uyumludur. Beş dakikalık infüzyondan sonra 500 ve 1000 mg'lık dozların C_{maks} değerleri sırasıyla 52 ve 112 mcg/mL'dir. Böbrek fonksiyonu normal gönüllülere 8 saatte bir, çoklu dozlar uygulandığında meropenem birikmesi görülmez.

Karın içi enfeksiyonlar nedeniyle ameliyat sonrası 8 saatte bir 1000 mg meropenem uygulanan 12 hastanın dahil olduğu bir çalışmada C_{maks} ve yarı ömür normal gönüllülerle mukayese edilebilirken dağılım hacmi daha fazla, 27 l'dir.

Dağılım:

Meropenemin ortalama plazma proteinine bağlanması %2 civarındadır ve konsantrasyona bağlı değildir. Hızlı bir uygulamadan sonra (5 dakika veya daha az) farmakokinetikler biyoeksponensiyaldir, ancak 30 dakikalık infüzyondan sonra daha az belirgindir. Meropenem akciğer, bronşiyal salgılar, safra, serebrospinal sıvı, jinekolojik dokular, deri, fasya, kas ve peritonal eksüdalar dahil bazı vücut sıvılarına ve dokulara iyi penetre olur.

Biyotransformasyon:

Meropenem, mikrobiyolojik açıdan inaktif metabolit oluşturan beta laktam halkasının hidrolizi ile metabolize olur. *In vitro* meropenem, imipenemle kıyaslandığında insanlardaki dehidropeptidaz-I (DHP-I) ile hidroliz edilmeye karşı düşük duyarlılık gösterir ve DHP-1 inhibitörü ile birlikte uygulanması gerekmez.

Eliminasyon:

MAXİPEN öncelikli olarak değişmeden böbreklerden atılır. 12 saatte, uygulanan dozun yaklaşık %70'i (%50-75) idrarla değişmeden atılır. Diğer bir %28'lik kısım ise mikrobiyolojik olarak inaktif metabolit olarak atılır. Dozun sadece yaklaşık %2'si fekal eliminasyonla atılır. Ölçülen renal klerens ve probenesid etkisi göstermiştir ki meropenem hem filtrasyona hem de tübüler sekresyona maruz kalmaktadır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliğinde meropenem daha yüksek EAA ve daha uzun yarı ömür gösterir. Sağlıklı gönüllülere (CrCL >80 mL/dk) nazaran Orta seviyede yetmezliği olan hastalarda (CrCL 33-74 mL/dk) EAA 2,4 kat, ağır yetmezliği olanlarda (CrCL 4-23 mL/dk) 5 kat ve hemodiyaliz hastalarında (CrCL <2 mL/dk) 10 kat artar. Mikrobiyolojik olarak inaktif halka açılması ile oluşan metabolitin EAA'ı da böbrek yetmezliği olan hastalarda önemli oranda artmıştır. Orta ve ileri seviyede böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması önerilir (bkz. bölüm 4.2).

Meropenem hemodiyaliz ile uzaklaştırılır; hemodiyaliz boyunca klerens anürik hastalardan yaklaşık 4 kat daha yüksektir.

Karaciğer yetmezliği:

Alkolik sirozu olan hastalarla yapılan bir çalışmada tekrarlayan dozlardan sonra karaciğer hastalığının meropenemin farmakokinetikleri üzerine herhangi bir etkisi görülmemiştir.

Erişkin hastalar:
Böbrek fonksiyonu eşit sağlıklı gönüllülere nazaran farmakokinetik çalışmaların yürütüldüğü hastalarda anlamlı farmakokinetik farklılıklar görülmemiştir. İntra-abdominal enfeksiyonu ya da pnömonisi olan 79 hastadan elde edilen verilerle oluşturulan bir popülasyon modelinde kilo üzerine merkezi hacmin, kreatinin klerensi üzerine klerensin ve yaşın ilintili olduğu gösterilmiştir.

Çocuklar:
Enfeksiyonu olan yenidoğan ve çocuklardaki farmakokinetikler 10, 20 ve 40 mg/kg dozlarında erişkinlerdeki sırasıyla 500, 1000 ve 2000 mg dozları takiben elde edilen C_{maks} değerlerine yakındır. Kıyaslama yapıldığında dozlar ve yarı ömürler arasında sabit farmakokinetikler göstermiştir; bu tüm erişkinlerde gözlenene benzerdir; sadece çok küçük bireylerde (<6 ay) $t_{1/2}$ 1,6 saattir. Ortalama meropenem klerens değerleri 5,8 mL/dk/kg (6-12 yaş), 6,2 mL/dk/kg (2-5 yaş), 5.3 mL/dk/kg (6-23 ay) ve 4,3 mL/dk/kg (2-5 ay)'dır. Dozun yaklaşık %60'ı 12 saat boyunca meropenem olarak idrarla atılır ve diğer bir %12'lik kısmı metaboliti olarak atılır. Menenjitli çocuklarda BOS'daki meropenem konsantrasyonları, bireyler arasında anlamlı değişkenlik olmasına rağmen mevcut plasma seviyelerinin yaklaşık %20'sidir.

Anti-enfektif tedaviye ihtiyacı olan yenidoğanlardaki meropenem farmakokinetikleri kronolojik yaşı ya da gebelik süresi daha fazla olan yenidoğanlarda, 2,9 saatlik bir genel ortalama yarı ömrü ile daha büyük klerens göstermiştir. Monte Carlo simülasyonu bir popülasyon PK modeline dayanarak 8 saatte bir 20 mg/kg'lık bir doz rejimi erken doğan bebeklerin %95'inde ve normal süresinde doğanların %91'inde *P. aeruginosa* için %60 T>MİK değerini sağlayacağını göstermiştir.

Yaşlılar:
Sağlıklı yaşlı gönüllülerde (65-80 yaş) yapılan farmakokinetik çalışmalar, meropenemin plazma klerensinde yaşla birlikte azalan kreatinin klerensiyle ilişkili bir azalma olduğunu ve böbrek dışı klerensde daha küçük bir azalma olduğunu göstermiştir. Orta veya ileri seviyede böbrek yetmezliği vakaları hariç yaşlı hastalarda doz ayarlaması gerekmez (bkz. bölüm 4.2).

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri
Hayvan çalışmaları meropenemin böbrekler tarafından iyi tolere edildiğini göstermiştir. Renal tübüler hasar fare ve köpeklerde sadece 2000 mg/kg'lık ve üzerindeki dozlarda ve tek bir uygulamadan sonra görülmüştür ve maymunlarda 7 günlük bir çalışmada 500 mg/kg'da görülmüştür.

Meropenem genel olarak merkezi sinir sisteminde iyi tolere edilir. Akut toksisite çalışmalarında etkiler kemirgenlerde 1000 mg/kg'ı aşan dozlarda görülmüştür. Meropenemin IV LD50'si kemirgenlerde 2000 mg/kg'dan daha büyüktür.

Tekrarlanan dozlarla yapılan çalışmalarda (6 aya kadar) köpeklere uygulandığında kırmızı hücre parametrelerinde hafif düşüşler dahil sadece minör etkiler görülmüştür.

Geleneksel test kümesinde sıçanlarda 750 mg/kg'a dek ve maymunlarda 360 mg/kg'a dek olan çalışmalarda herhangi bir mutajenik potansiyel kanıtı ve teratojenik potansiyel dahil hiçbir üreme toksisitesi kanıtı yoktur. Yetişkin hayvanlar, genç hayvanlarla karşılaştırıldığında, ikisi arasında meropeneme karşı artan bir hassasiyet kanıtı olmadığı bulunmuştur.

İntravenöz formülasyon hayvan çalışmalarında iyi tolere edilmiştir.

Meropenemin tek metaboliti de 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
36 ay

Çözelti hazırlandıktan sonra:

İntravenöz bolus enjeksiyon uygulaması
Bolus enjeksiyon çözeltisi nihai konsantrasyon 50 mg/mL olacak şekilde enjeksiyonluk su ile MAXİPEN'in çözülmesi suretiyle hazırlanır. Bolus enjeksiyon için hazırlanmış bir çözeltinin kullanım sırasındaki kimyasal ve fiziksel stabilitesi, 25°C'ye kadar olan sıcaklıklarda 3 saat boyunca veya buzdolabı koşullarında (2–8°C) 12 saat boyunca gösterilmiştir. Enjeksiyonluk su ile numuneler taze hazırlanmalı ve derhal kullanılmalıdır.

Mikrobiyolojik açıdan açma/çözme/seyreltme işlemi boyunca mikrobiyolojik kontaminasyon riskinin giderildiği haller dışında ürün derhal kullanılmalıdır.

Ürünün hemen kullanılmaması halinde kullanım için saklama süreleri ve koşullarından kullanıcı sorumludur.

İntravenöz infüzyon uygulaması
İnfüzyon çözeltisi MAXİPEN'in %0,9'luk sodyum klorür infüzyon çözeltisinde veya %5'lik glukoz (dekstroz) infüzyon çözeltisinde nihai konsantrasyonu 20 mg/mL olacak şekilde çözündürülmesi ile hazırlanır. %0,9 sodyum klorür çözeltisi kullanılarak infüzyon için hazırlanmış bir çözeltinin kullanım sırasındaki kimyasal ve fiziksel stabilitesi, 25°C'ye kadar olan sıcaklıklarda 3 saat boyunca veya buzdolabı koşullarında (2–8°C) 24 saat boyunca gösterilmiştir.

%0,9 Sodyum klorür kullanılarak nihai konsantrasyonu 20 mg/ mL olacak şekilde çözeltiler hazırlanacaktır. hazırlanan çözeltiler oda sıcaklığında 1 saat ve buzdolabında 6 saat stabildir

Mikrobiyolojik açıdan açma/çözme/seyreltme işlemi boyunca mikrobiyolojik kontaminasyon riskinin giderildiği haller dışında ürün derhal kullanılmalıdır.

Ürünün hemen kullanılmaması durumunda, kullanımdaki süre ve koşullar kullanıcının sorumluluğundadır.

MAXİPEN'in %5'lik glukoz (dekstroz) çözeltisi ile hazırlanmış çözeltisi derhal uygulanmalıdır.

Çözeltiler dondurulmamalıdır.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler
MAXİPEN 25°C altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır. Hazırlanmış çözelti dondurulmamalıdır.
Ürünün sulandırma sonrasındaki saklama talimatları için bölüm 6.3'e bakınız.

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

Enjeksiyon
MAXİPEN 1000 mg IV enjeksiyon ve infüzyon için toz içeren flakon sulandırımı için 0,8 mm'lik (21 Gauge) bir dış çapa sahip steril hipodermik iğnelerin kullanılması önerilir.

MAXİPEN bolus intravenöz enjeksiyon için enjeksiyonluk steril suda çözündürüldükten sonra kullanılmalıdır.

İnfüzyon
İntravenöz infüzyon için MAXİPEN flakonları doğrudan %0,9'luk sodyum klorürün veya %5'lik glukozun infüzyonluk çözeltileri ile çözülebilir.

Her bir flakon sadece tek kullanım içindir.
Çözelti hazırlaması ve uygulamasında standart aseptik teknikler kullanılmalıdır.
Çözelti kullanılmadan önce çalkalanmalıdır.

7. RUHSAT SAHİBİ

Menarini Sağlık ve İlaç Sanayi Tic. A.Ş.
Maslak Mah. Sümer Sok. No: 4
Maslak Office Building Kat: 7-8
34485 Maslak, Sarıyer/İstanbul
Tel.: (212) 467 11 11
Fax: (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