

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

PENEREM 500 mg I.V. enjeksiyonluk/infüzyonluk çözelti hazırlamak için toz
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir flakon 500 mg meropenem eşdeğer 570,50 mg meropenem trihidrat içerir.

Yardımcı madde(ler):

Sodyum karbonat anhidrus.....104 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk/infüzyonluk çözelti hazırlamak için toz
Sarımsı beyaz toz

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

PENEREM 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.

PENEREM 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:

PENEREM, 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	1/2 birim doz	12 saatte bir
<10	1/2 birim doz	24 saatte bir

Meropenem hemodiyaliz ve hemofiltrasyon ile temizlenir. Gerekli doz hemodiyaliz işleminin tamamlanmasından sonra uygulanmalıdır.

Peritoneal 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 nütropenik hastaların tedavisi	20 mg/kg

Vücut ağırlığı 50 kg'dan fazla olan çocuklar

Erişkin dozu uygulanmalıdır.

Böbrek fonksiyonu bozuk olan çocuklarla ilgili deneyim yoktur.

PENEREM 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 PENEREM dozları yaklaşık 5 dakika intravenöz bolus olarak uygulanabilir. Çocuklarda 40 mg/kg dozda intravenöz bolus enjeksiyon uygulanmasını destekleyen güvenilirlik 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. anafilaktik 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 düşünülmelidir.

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 meropenem karşı da aşırı duyarlı olabilirler. Meropenem ile tedaviye başlamadan önce, hastaların geğmişinde beta-laktam antibiyotiklere aşırı duyarlılık reaksiyonlarının olup olmadığı dikkatle soruşturulmalıdır.

Eğer ciddi alerjik reaksiyon oluşursa PENEREM 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 düşünölmelidir.

Antibiyotik ilişkili 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 düşünölmelidir.

Peristalziyi inhiye eden tıbbi ürünler verilmemelidir.

Nöbetler

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

Hepatik fonksiyonun izlenmesi

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).

PENEREM sodyum içerir.

Bu tıbbi ürün her “doz”unda 45,10 mg sodyum ihtiva eder. Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile 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. PENEREM’in diğer ilaçların proteine bağlanması veya metabolizması üzerine potansiyel etkisi çalışılmamıştır. Ancak PENEREM’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 kullanılmamalıdır (bkz. bölüm 4.4).

Oral antikoagülanlar

Varfarin ile antibiyotiklerin eşzamanlı kullanımı antikoagülan etkilerini artırabilir. 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 antikoagülan bir ilaçla birlikte verildiğinde INR, uygulama esnasında sık sık ve uygulamadan kısa bir süre sonra izlenmelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Özel popülasyonlara ilişkin hiçbir klinik etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

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 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). 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

PENEREM'in insanlar üzerindeki üreme yeteneğine ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Hayvan alışmaları 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 enflamasyondur (%1,1). En yaygın rapor edilen meropenem ilişkili laboratuvar 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 ($\geq 1/10$); 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).

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, anafilaksi (bkz. bölüm 4.3 ve 4.4)

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı

Yaygın olmayan: Parestezi

Seyrek: Konvülsiyon (bkz. bölüm 4.4)

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Bulantı, kusma, diyare, karın ağrısı

Yaygın olmayan: Antibiyotik ilişkili kolit (bkz. bölüm 4.4)

Hepato-biliyer hastalıklar

Yaygın: Transaminaz artışı, serumda alkalen fosfataz artışı, serumda laktat dehidrogenaz artışı

Yaygın olmayan: Serumda bilirubin artışı

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: Deri döküntüsü, kaşıntı

Yaygın olmayan: Ürtiker, toksik epidermal nekroz, Stevens-Johnson Sendromu, eritema multiforme

Bilinmiyor: DRESS Sendromu (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms), akut generalize ekzantematöz püstüloz (bkz. bölüm 4.4)

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Yaygın olmayan: Kan kreatinin ve üre artışı

Genel ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Enflamasyon, ağrı

Yaygın olmayan: Trombofilebit, enjeksiyon bölgesinde ağrı

Pediyatrik popülasyon:

PENEREM, 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 grup: 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.

Direnç mekanizması

Meropeneme karşı direnç 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 dış akış pompasının dahil olduğu mekanizmalar söz konusu olduğunda antibakteriyel ilaçların bir sınıfına daha fazla direnç gösterebilir.

Sınır değerleri

MİK testi için Antimikrobiyal 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)
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 2	> 8
<i>Pseudomonas</i> türleri	≤ 2	> 8
<i>Acinetobacter</i> türleri	≤ 2	> 8
<i>Streptococcus</i> grup A, B, C ve G	not 6	not 6
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹	≤ 2	> 2
<i>Viridans</i> group streptococci ²	≤ 2	> 2
<i>Enterococcus</i> türleri	--	--
<i>Staphylococcus</i> türleri	not 3	not 3
<i>Haemophilus influenzae</i> ^{1,2} ve <i>Moraxella catarrhalis</i> ²	≤ 2	> 2
<i>Neisseria meningitidis</i> ^{2,4}	≤ 0,25	> 0,25
<i>Klostridium difficile</i> dışında Gram-pozitif anaeroblar	≤ 2	> 8
Gram-negatif anaeroblar	≤ 2	> 8
<i>Listeria monocytogenes</i>	≤ 0,25	> 0,25
Türle bağıntılı olmayan sınır değerleri ⁵	≤ 2	> 8

¹Menenjitte *Streptococcus pneumoniae* ve *Haemophilus influenzae* için meropenem sınır değerleri 0,25 mg/l (Duyarlı) ve 1 mg/l (Dirençli).

²Yukarıdaki 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.

³Stafilokokların karbapenemlere duyarlılığı sefoksitin duyarlılığından kaynaklanır.

⁴Sadece menenjitte ilintili sınır değerleri.

⁵Türle 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.

⁶Streptokok 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^s

Staphylococcus aureus (metisilin-duyarlı)^t

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 grup
Prevotella bivia *Prevotella disiens*

Edinilmiş direncin sorun olabildiği türler

Gram-pozitif aeroblar

Enterococcus faecium^{S†}

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 meropenemde dirençlidir.

† Direnç oranı \geq %50, bir veya daha fazla Avrupa Birliği ülkesinde

Ruam ve melioidoz: Meropenemin insanlardaki kullanımını *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/dk iken 2 g'da 205 ml/dk'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.

İntra-abdominal enfeksiyonlar için yapılan cerrahi girişim 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 peritoneal 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:

PENEREM 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 plazma 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).

Farmakokinetik/Farmakodinamik ilişki

Diğer betalaktam antibakteriyel ajanlara benzer şekilde, meropenem konsantrasyonlarının MİK'i ($T:zaman > MİK$: 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.

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 I.V. LD50'si kemirgenlerde 2000 mg/kg'dan daha büyüktür.

Tekrarlanan dozlarla yapılan çalışmalarda (6 aya kadar) köpeklere 500 mg/kg doz 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

Sodyum karbonat anhidrus

6.2. Geçimsizlikler

PENEREM bölüm 6.6'da belirtilen infüzyon çözeltileri ile kullanılabilir.

PENEREM diğer ilaçlarla karıştırılmamalı veya diğer ilaçlara ilave edilmemelidir.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki sıcaklıklarda, kuru bir yerde ve ışıktan koruyarak saklayınız.

Dondurmayınız.

I.V. enjeksiyon ve infüzyon için taze hazırlanmış çözeltilerin kullanılması önerilir.

Çözülmüş ürün hemen kullanılmalıdır, bununla birlikte ürün sulandırıldıktan sonra oda sıcaklığında (25°C) veya buzdolabında (5°C) saklanabilir.

Rekonstitüsyon ve/veya ilk açılıştan sonraki saklama şartları ve süresi

Seyreltici	25°C'de stabil kaldığı saatler	5°C'de stabil kaldığı saatler
Enjeksiyonluk su	2	12
Aşağıdakilerle hazırlanmış çözeltiler (1-20 mg/ml)		
%0,9 sodyum klorür	4	24
%5 glukoz	1	4
% 10 glukoz	1	2
% 5 glukoz ve % 0,225 sodyum klorür	2	4
%0,9 sodyum klorür ve % 5 glukoz	1	4
% 5 glukoz ve % 0,15 potasyum klorür	1	6
% 2,5 mannitol intravenöz infüzyon	2	16
% 10 mannitol intravenöz infüzyon	1	8
%5 glukoz ve %0,02 sodyum bikarbonat intravenöz infüzyon	1	6

Hazırlanan meropenem çözeltisi dondurulmamalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

PENEREM, 25 ml kapasiteli bir adet renksiz Tip III cam flakon içerisinde kullanıma sunulmaktadır.

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

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi atıklar kontrolü yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri”ne uygun olarak imha edilmelidir.

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

Bolus intravenöz enfeksiyonla kullanılacak PENEREM steril enjeksiyonluk su ile hazırlanmalıdır (250 mg meropenem için 5 ml). Bu yaklaşık 50 mg/ml'lik bir konsantrasyon sağlar.

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

PENEREM aşağıdaki infüzyon sıvıları ile kullanılabilir.

% 0,9'luk sodyum klorür çözeltisi

% 5 veya % 10'luk glukoz çözeltisi

% 5 glukoz çözeltisi ile % 0,02 sodyum bikarbonat

% 0,9 sodyum klorür ve % 5 glukoz

% 5 glukoz ile % 0,225 sodyum klorür çözeltisi

% 5 glukoz ile % 0,15 potasyum klorür çözeltisi

% 2,5 veya % 10 mannitol çözeltisi

PENEREM diğer ilaçları içeren çözeltilerle karıştırılmamalıdır.

Hazırlama ve uygulama sırasında standart aseptik teknik izlenmelidir.

Hazırlanmış çözeltiler kullanılmadan önce çalkalanmalıdır.

Bütün flakonlar tek kullanım içindir.

7. RUHSAT SAHİBİ

VEM İLAÇ San. ve Tic. A.Ş

Maslak Mahallesi AOS 55. Sokak

42 Maslak A Blok Sit. No: 2/134

Sarıyer/İSTANBUL

8. RUHSAT NUMARASI

2020/115

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 22.05.2020

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ