

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

MEROSİD 1000 mg I.V. Enjeksiyonluk Toz İçeren Flakon

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Her flakonda 1000 mg Meropenem'e eşdeğer miktarda 1140 mg meropenem trihidrat.

#### Yardımcı madde(ler):

Sodyum karbonat anhidr 208 mg

### 3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyon için toz

Beyaz ya da açık sarı renkli toz.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

MEROSİD, yetişkinlerde ve çocuklardaki ( $\geq 3$  ay) meropeneme duyarlı bir veya birden fazla bakterinin neden olduğu aşağıdaki enfeksiyonların tedavisinde endikedir.

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

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

Meropenem IV, kistik fibroz ve kronik alt solunum yolu enfeksiyonu olan hastalarda monoterapiyle ya da diğer antimikrobiyel ajanlarla kombine olarak kullanılmış ve organizmanın eradikasyonu her zaman saptanmamıştır.

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

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

##### Pozoloji:

Enfeksiyonun tipine ve şiddetine ve hastanın durumuna göre MEROSİD tedavisinin dozu ve süresi belirlenmelidir.

Yetişkinlerde intravenöz uygulama ile günde 1.5-6 g doz bölünerek 8 saatte bir uygulanır.

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

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

##### Uygulama sıklığı ve süresi:

Hastalık	Günlük Doz	Toplam	Uygulama sıklığı
Pnömoni, İdrar yolu enfeksiyonları, Jinekolojik hastalıklar (endometrosis ve pelvik enflamatuvar gibi), Deri ve deri yapı enfeksiyonları	1.5 g		8 saatte bir 500 mg (IV)
Hastanede edinilen pnömoniler, Peritonit, Nötropenik hastalardaki enfeksiyonlar, Septisemi	3 g		8 saatte bir 1 g (IV)
Kistik fibroz	6 g		8 saatte bir 2 g
Menenjit	6 g		8 saatte bir 2 g

##### Uygulama şekli:

MEROSİD, intravenöz bolus enjeksiyon ile ya da intravenöz infüzyon ile uygulanır. Spesifik uygun solüsyonlarla çözüldükten sonra yaklaşık 5 dakika süren intravenöz bolus enjeksiyon ile veya yaklaşık 15-30 dakika süren intravenöz infüzyon ile uygulanır.

Uygulama öncesinde ürünün seyreltilmesine ilişkin talimatlar için bkz. 6.6.

MEROSİD sadece bölüm 6.6'da belirtilen solüsyonlar ile karıştırılmalıdır, diğer ilaçları içeren solüsyonlarla karıştırılmamalıdır.

Hazırlama ve uygulama sırasında standart aseptik teknik izlenmelidir.

Hazırlanmış süspansiyonlar kullanılmadan önce çalkalanmalıdır.

### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

#### **Böbrek yetmezliği:**

Böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi 51 ml/dk'nın altındaki) aşağıdaki doz şemasındaki şekilde doz azaltılmalıdır:

Kreatinin klerensi (ml/dk)	Doz (500mg, 1 gram ve 2gram içeren birim dozlara göre)	Uygulama sıklığı
26-50	1 birim doz	12 saatte bir
10-25	Yarım birim doz	12 saatte bir
< 10	Yarım birim doz	24 saatte bir

Meropenem ve metabolitleri hemodiyaliz edilebilir. Hemodiyaliz hastalarında MEROSİD tedavisine devam edilmesi gerekli ise terapötik olarak etkili plazma konsantrasyonlarına ulaşılması için enfeksiyonun tipine ve şiddetine göre belirlenen birim dozun hemodiyaliz işleminin ardından uygulanması önerilir.

Peritoneal diyaliz uygulanan hastalarda MEROSİD kullanımı ile ilgili deneyim yoktur.

#### **Karaciğer yetmezliği:**

Karaciğer yetersizliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekmez.

#### **Pediyatrik popülasyon:**

50 kg'dan ağır olan çocuklarda yetişkin dozu kullanılmalıdır.

3 aylıktan büyük bebeklerde ve 12 yaşına kadar olan çocuklarda enfeksiyonun tipine ve şiddetine, patojenin duyarlılığı ve hastanın durumuna göre önerilen doz 8 saatte bir 10 – 20 mg/kg'dır.

Üç aylıktan küçük bebeklerde etkisi ve tolerabilitesi saptanmadığından, bu yaşın altındaki bebeklerde kullanımı önerilmez.

Yaşları 4 ile 18 yaş arasında olan kistik fibrosisli çocuklarda, kronik alt solunum yolunun akut alevlenmelerinin meropenem ile tedavisi için her 8 saatte bir 25 mg/kg ile 40 mg/kg arasındaki dozlar kullanılmıştır.

Menenjitte önerilen doz, 3 aylıktan büyük pediyatrik hastalarda 8 saatte bir 40 mg/kg'dır.

Böbrek fonksiyonu bozuk olan çocuklarla ilgili çalışma yoktur.

#### **Geriatrik popülasyon:**

MEROSİD, böbrek fonksiyonları normal ve kreatinin klerensi değerleri 50 ml/dk'dan yüksek olan yaşlı hastalarda doz ayarlaması gerektirmez.

#### 4.3. Kontrendikasyonlar

MEROSİD, bileşimindeki herhangi bir maddeye karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir.

Ayrıca imipenem gibi diğer karbapenemlere karşı ya da diğer beta-laktamlara karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda da kontrendikedir.

#### 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

MEROSİD ile diğer beta-laktam antibiyotikler, penisilinler ve sefalosporinler arasında kısmi çapraz alerjik reaksiyon konusunda bazı klinik ve laboratuvar kanıtları vardır. Çoğu beta-laktam antibiyotikle anafilaksi gibi ciddi reaksiyonlar bildirilmiştir(Bkz. 4.8). MEROSİD tedavisinden önce diğer beta-laktam antibiyotiklere ve diğer alerjenlere karşı önceden bir aşırı duyarlılık olup olmadığı araştırılmalıdır ve MEROSİD dikkatle kullanılmalıdır.. Eğer alerjik bir reaksiyon oluşursa, MEROSİD tedavisi durdurulmalıdır. Ciddi anaflaktik reaksiyonlarda epinefrin ile acil müdahale gerekir. Tedavi için oksijen, intravenöz steroidler uygulanmalı ve hava yolu açık tutulmalı ve gerekirse entübasyon uygulanmalıdır.

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

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

Metisilin'e dirençli stafilokoklara bağlı enfeksiyonların kullanılması önerilmez.

Yaklaşık tüm antibiyotikler için hafiften hayatı tehdit edici şiddete kadar değişebilen psödomembranöz kolit olguları bildirilmiştir. Bu nedenle, gastrointestinal hastalık, özellikle kolit öyküsü olanlara antibiyotik verilirken dikkatli olunmalıdır. Antibiyotik kullanırken diyare gelişen hastalarda psödomembranöz kolit tanısının göz önünde tutulması önem taşır. Çalışmalar antibiyotiğe bağlı kolitin primer nedeninin *Clostridium difficile*'in ürettiği bir toksin olduğunu göstermişse de diğer nedenler de göz önünde bulundurulmalıdır. Hafif vakalarda ilacın kesilmesi yeterlidir. Şiddetli ve orta şiddetli vakalarda dikkat edilmeli ve *C. difficile*'e karşı klinik etkili önlemler (sıvı, elektrolit ve protein takviyesi ve antibakteriyel bir ilaç ile tedavi gibi) alınmalıdır.

MEROSİD potansiyel olarak nefrotoksik ilaçlarla birlikte dikkatle kullanılmalıdır (Bkz. 4.2).

Meropenem serum valproik asit seviyesini arttırabilir. Bazı hastalarda subterapötik seviyelere erişilebilir.

Bu tıbbi ürün her 1 g'lık dozunda 90.2 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 ile uygulanmayan MEROSİD'in gücü ve etkisi yeterlidir ancak probenesid aktif tübüler sekresyon için meropenemle yarışarak meropenem'in böbreklerden atılımını inhibe eder. Bunun sonucunda meropenem yarı ömrü ve plazma konsantrasyonu artar. Bu nedenle MEROSİD ile probenesid içeren ilaçların birlikte kullanılması tavsiye edilmez.

MEROSİD'in proteine bağlanma oranı düşük olduğu (% 2) için diğer bileşiklerin plazma proteinleri ile yer değiştirmesine ile ilgili herhangi bir etkileşim beklenmez.

Meropenem valproik asit konsantrasyonunu azaltabilir, bazı hastalarda subterapötik seviyeye erişilebilir.

Potansiyel ilaç etkileşimleri ile ilgili spesifik veri mevcut değildir.

#### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler**

##### **Pediyatrik popülasyon**

Pediyatrik popülasyon için etkileşim çalışmaları ile ilgili veri bulunmamaktadır.

#### **4.6. Gebelik ve Laktasyon**

##### **Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi B

##### **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**

Meropenem için, gebeliklerde maruz kalmaya ilişkin klinik veri mevcut değildir.

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

Gebe kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır.

##### **Gebelik dönemi**

MEROSİD'in insanlarda gebelikle ilgili güvenilirliği değerlendirilmemiştir. Bu nedenle, MEROSİD gebelik döneminde kullanımı tavsiye edilmez ancak potansiyel yarar fetus ve anne üzerindeki potansiyel riskten fazlaysa kullanılmalıdır. Ancak her durumda doktor gözetiminde kullanılmalıdır.

##### **Laktasyon dönemi**

Meropenem'in insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, meropenem'in sütle atıldığını göstermektedir. Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da MEROSİD tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına/ tedaviden kaçınılıp kaçınılmayacağına ilişkin karar verilirken, emzirmenin çocuk açısından faydası ve MEROSİD tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır.

## **Üreme yeteneđi / Fertilité**

Üreme yeteneđi üzerine bir etkisi yoktur.

### **4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**

Meropenemin araç ve makine kullanımı üzerindeki etkileri ile ilgili herhangi bir veri mevcut değildir. Ancak MEROSİD'in araç ve makine kullanma yeteneğini etkileyeceği beklenmez.

### **4.8. İstenmeyen etkiler**

MEROSİD genellikle iyi tolere edilir, yan etkiler nadiren tedavinin durdurulmasını gerektirir, bunlar da hafif ve geçicidir.

gerektirir, bunlar da hafif ve geçicidir.

Sıklık ölçeği : 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).

#### **Kan ve lenf sistemi bozuklukları**

Yaygın : Trombositoz, anemi

Yaygın olmayan : Eozinofili, trombositopeni

Bilinmiyor : Lökopeni, nötropeni, agranülositoz, hemolitik anemi

Bazı hastalarda direk pozitif Coombs testi gelişmiştir ve kısmi tromboplastin zamanı azalması da rapor edilmiştir.

#### **Bağışıklık sistemi bozuklukları**

Bilinmiyor : Anjioödem, anaflaktik reaksiyon

#### **Sinir sistemi bozuklukları**

Yaygın : Baş ağrısı

Seyrek : Konvülsiyon\*

Bilinmiyor : Parestezi

\* Konvülsiyonların, menenjit dışındaki enfeksiyonlara maruz kalmış hastalarda belirme oranı hesaplanmıştır.

#### **Vasküler bozukluklar**

Yaygın : Periferal vasküler bozukluk

#### **Solunum, göğüs ve mediastinum ile ilgili bozukluklar**

Yaygın : Apne

### **Gastrointestinal bozuklukları**

- Yaygın : Bulantı, kusma, ishal, abdominal ağrı, kabız, oral moniliazis, glosit
- Bilinmiyor : Psödomembranöz kolit

### **Hepatobiliyar bozukluklar**

- Yaygın olmayan : Bilirubin artışı

### **Deri ve subkütan doku bozuklukları**

- Yaygın : Raş, pruritus
- Bilinmiyor : Ürtiker, eritem multiforme, Steven-Johnson syndrome, toksik epidermal nekroliz

### **Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar**

- Yaygın : Enjeksiyon bölgesinde enflamasyon, ağrı,
- Bilinmiyor : Tromboflebit/flebit, oral ve vajinal kandidiyazis

## **4.9. Doz aşımı ve tedavisi**

MEROSİD tedavisi esnasında özellikle böbrek bozukluğu olan hastalarda kazara doz aşımı oluşabilir. Sınırlı pazarlama sonrası çalışmaları, doz aşımını takiben oluşan yan etkilerin bölüm 4.8’de belirtilen yan etkiler ile uyumlu bir profilde olduğunu göstermektedir. Doz aşımı tedavisi semptomatiktir. Normal bireylerde hızla renal eliminasyon meydana gelebilir. Böbrek bozukluğu olan hastalarda meropenem ve metaboliti hemodiyalizle uzaklaştırılabilir.

## **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

### **5.1. Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik grubu : Sistemik kullanılan antibiyotikler, Karbapenemler

ATC kodu : J01DH02

Meropenem intravenöz yoldan kullanılan karbapenem yapılı yarı sentetik bir antibiyotiktir. İnsanlarda dehidropeptidaz-1’e karşı relatif olarak stabildir ve bu nedenle DHP-1 inhibitörü ilavesine gerek yoktur.

Meropenem esas olarak bakterisit etki gösterir. Hücre duvarı yapımını inhibe ederek bakteri hücresinin lizise uğramasına neden olur. Bakteri hücre duvarının iç tarafında yerleşik spesifik penisilin bağlayan proteinlere (PBP’ler) öncelikli olarak bağlanarak bakteri hücre duvarı sentezinin üçüncü ve son aşamasını inhibe eder. Meropenemin geniş bir aerobik ve anaerobik bakteri spektrumuna karşı güçlü bakterisid etkisi, bakteri hücre duvarından kolaylıkla penetre olabilmesi, bütün serin  $\beta$ -laktamlara yüksek düzeyde stabilite göstermesi ve PBP’lere belirgin afinitesi ile açıklanır. Meropenemde minimum bakterisid konsantrasyonları çoğunlukla minimum inhibitör konsantrasyonları ile aynıdır. Bakteri testlerinin %76’sında MBC:MIC oranları 2 veya daha azdır.

Normal rutin metotlarla yürütülebilen duyarlılık testlerinde meropenem stabil bir yapı gösterir. İnvitro testler, meropenemin çeşitli antibiyotiklerle sinerjik etkili olduğunu göstermiştir. Meropenemin post-antibiyotik etkili olduğu, invitro ve invivo testlerle tespit edilmiştir.

Meropenem duyarlılığı ile ilgili ortak kriterler, farmakokinetik verilere ve klinik veriler ile mikrobiyolojik verilerin (enfeksiyona neden olan organizmaların zon çapları ve minimum inhibitör konsantrasyon değerleri gibi) birbirleri ile olan ilişkileri değerlendirilerek tespit edilmiştir.

Sınıflandırma	Değerlendirme Metodu	
	Zon Çapı (mm)	MIC Sınır değerleri (mg/L)
Duyarlı	$\geq 14$	$\leq 4$
Orta derecede duyarlı	12-13	8
Dirençli	$\leq 11$	$\geq 16$

Meropenemin invitro antibakteriyel spektrumu aşağıda belirtildiği gibi gram pozitif ve gram negatif, aerobik anaerobik bakteri suşlarının büyük bir kısmını kapsar:

Gram-Pozitif Aeroblar: *Bacillus spp*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus avium*, *Listeria monocytogenes*, *Lactobacillus suşları* *Nocardia asteroides*, *Staphylococcus aureus* (penisilinaz negatif ve pozitif), *Staphylococci-coagulase-negatif*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Staphylococcus capitis*, *Staphylococcus cohnii*, *Staphylococcus xylosus*, *Staphylococcus warneri*, *Staphylococcus hominis*, *Staphylococcus simulans*, *Staphylococcus intermedius*, *Staphylococcus sciuri*, *Staphylococcus lugdunensis* dahil, *Streptococcus pneumoniae* (penisiline duyarlı ve dirençli), *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus equi*, *Streptococcus bovis*, *Streptococcus mitis*, *Streptococcus mitior*, *Streptococcus milleri*, *Streptococcus sanguis*, *Streptococcus viridans*, *Streptococcus salivarius*, *Streptococcus morbillorum*, *Streptococcus Grup G*, *Streptococcus Grup F*, *Rhodococcus equi*.

Gram-Negatif Aeroblar: *Achromobacter xylosoxidans*, *Acinetobacter anitratus*, *Acinetobacter Iwoffii*, *Acinetobacter baumannii*, *Aeromonas hydrophila*, *Aeromonas sorbria*, *Aeromonas caviae*, *Alcaligenes faecalis*, *Bordetella bronchiseptica*, *Brucella melitensis*, *Campylobacter coli*, *Campylobacter jejuni*, *Citrobacter freundii*, *Citrobacter diversus*, *Citrobacter koseri*, *Citrobacter amalonaticus*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter (Pantoea) agglomerans*, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter sakazakii*, *Escherichia coli*, *Escherichia hermannii*, *Gardnerella vaginalis*, *Haemophilus influenza* (beta laktamaz üreten suşları ve ampisiline dirençli suşlar dahil), *Haemophilus parainfluenzae*, *Haemophilus ducreyi*, *Helicobacter pylori*, *Neisseria meningitidis*, *Neisseria gonorrhoeae* (beta-laktamaz pozitif, penisilinaza dirençli ve spectinomycin dirençli suşları dahil), *Hafnia alvei*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella*

*aerogenes*, *KLebsiella ozaenae*, *Klebsiella oxytoca*, *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*, *Morganella morganii*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Proteus penneri*, *Providencia rettgeri*, *Providencia stuartii*, *Providencia alcalifaciens*, *Pasteurella multocida*, *Plesiomonas shigelloides*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas putida*, *Pseudomonas alcaligenes*, *Burkholderia (Pseudomonas) cepacia*, *Pseudomonas fluorescens*, *Pseudomonas stutzeri*, *Pseudomonas pseudomallei*, *Pseudomonas acidovorans*, *Salmonella spp.*, *Salmonella enteritidis/typhi* dahil, *Serratia marcescens*, *Serratia liquefaciens*, *Serratia rubidaea*, *Shigella sonnei*, *Shigella flexneri*, *Shigella boydii*, *Shigella dysenteriae*, *Vibrio cholerae*, *Vibrio parahaemolyticus*, *Vibrio vulnificus*, *Yersinia enterocolitica*

Anaerobik bakteriler: *Actinomyces odontolyticus*, *Actinomyces meyeri*, *Bacteroides –Prevotella-Porphyrromonas* türleri, *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides vulgatus*, *Bacteroides variabilis*, *Bacteroides pneumosintes*, *Bacteroides coagulans*, *Bacteroides uniformis*, *Bacteroides distasonis*, *Bacteroides ovatus*, *Bacteroides thetataomicron*, *Bacteroides eggerthii*, *Bacteroides capsillosis*, *Prevotella buccalis*, *Prevotella corporis*, *Bacteroides gracilis*, *Prevotella melaninogenica*, *Prevotella intermedia*, *Prevotella bivia*, *Prevotella splanchnicus*, *Prevotella oralis*, *Prevotella disiens*, *Prevotella rumenicola*, *Bacteroides ureolyticus*, *Prevotella oris*, *Prevotella buccae*, *Prevotella denticola*, *Bacteroides levii*, *Porphyrromonas asaccharolytica*, *Bifidobacterium spp.*, *Bilophila wadsworthia*, *Clostridium pefringens*, *Clostridium bifermentans*, *Clostridium ramosum*, *Clostridium sporogenes*, *Clostridium cadaveris*, *Clostridium sordellii*, *Clostridium butyricum*, *Clostridium clostridiiformis*, *Clostridium innocuum*, *Clostridium subterminale*, *Clostridium tertium*, *Eubacterium lentum*, *Eubacterium aerofaciens*, *Fusobacterium mortiferum*, *Fusobacterium necrophorum*, *Fusobacterium nucleatum*, *Fusobacterium varium*, *Mobiluncus curtisii*, *Mobiluncus mulieris*, *Peptostreptococcus anaerobius*, *Peptostreptococcus micros*, *Peptostreptococcus saccharolyticus*, *Peptococcus saccharolyticus*, *Peptostreptococcus asaccharolyticus*, *Peptostreptococcus magnus*, *Peptostreptococcus prevotii*, *Propionibacterium acnes*, *Propionibacterium avidum*, *Propionibacterium granulosum*.

*Stenotrophomonas maltophilia*, *Enterococcus faecium* ve *methiciline* dirençli *staphylococci*, *Meropeneme* dirençli bulunmuştur.

## 5.2. Farmakokinetik özellikler

### Genel özellikler

**Emilim:** Sağlıklı gönüllülere 500 mg'lık tek doz halinde 30 dakikalık intravenöz infüzyonla uygulandığında, infüzyonun sonunda ortalama plazma doruk konsantrasyonları yaklaşık 23 µg/ml kadardır. Buna karşın 1 g dozunda uygulandığında ortalama plazma doruk konsantrasyonları 49 µg/ml ve 250 mg doz için 11 µg/ml kadardır. Buna rağmen uygulanan doz ile hem  $C_{maks}$  hem de AUC arasında kesin bir farmakokinetik oran yoktur. Ayrıca 250 mg ile 2 g doz

aralığında plazma klirensinde 287 ml/dk'dan 205 ml/dk'ya düşüş gözlemlenmiştir.

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

1 g MEROSİD'in 2 dk., 3 dk. ve 5 dakikalık intravenöz infüzyonları üçlü, çapraz çalışmalarla karşılaştırılmış ve infüzyonlar sırasıyla 110, 91 ve 94 µg/ml doruk plazma seviyeleri ile sonuçlanmıştır.

500 mg'lık IV doz uygulamasından 6 saat sonra meropenem plazma seviyeleri 1 µg/ml veya bunun altındaki değerlere düşmüştür.

Dağılım: Meropenem plazma proteinlerine bağlanma % 2 'dir. Meropenem, bakteriyel menenjitli olan hastaların beyin-omurilik sıvısı da dahil olmak üzere, vücut sıvılarının ve dokularının çoğuna iyi penetre olur ve bakterilerin çoğunu inhibe etmek için gerekenden yüksek konsantrasyonlara ulaşır. Yetişkinlerde 0.3 <L/kg ve çocuklarda 0.4-0.5 L/kg'dır.

Biyotransformasyon: Hepatik olarak metabolize olur. Minimal düzeyde metabolize edilerek mikrobiyolojik olarak inaktif, açık beta-laktam formundaki metabolitine dönüştürülür.

Eliminasyon: Meropenem, yaklaşık % 25 'i inaktif metabolitleri olmak üzere idrar ile atılır. Böbrek fonksiyonları normal olan deneklerde meropenem yarı ömrü yaklaşık 1 saattir. 12 saatte, uygulanan dozun yaklaşık % 70'i idrarla değişmeden atılır. Bu süreden sonra idrarla meropenem atılımı son derece azdır. 500 mg'lık dozun uygulanmasından 5 saat sonra meropenemün üriner konsantrasyonları 10 µg/ml üzerinde bulunmuştur.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum: Böbrek fonksiyonları normal olan deneklerde her 8 saatte bir 500 mg veya her 6 saatte bir 1 gramlık doz uygulanması sonucu plazma veya idrarda herhangi bir birikme oluşmamıştır.

### **Hastalardaki karakteristik özellikler**

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

Karaciğer yetmezliği: Karaciğer hastalığı bulunan hastalarda yapılan farmakokinetik çalışmalar, karaciğer hastalığının meropenemün farmakokinetikini etkilemediğini göstermiştir.

Pediyatrik popülasyon: Çocuklarla yapılan çalışmalarda, meropenemün çocuklardaki farmakokinetiklerinin yetişkinlere benzer olduğunu göstermiştir. 2 yaşın altındaki çocuklarda, meropenemün eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 1.5-2.3 saattir.

Çocuklarla yapılan çalışmalarda, meropenemün farmakokinetiği 10-40 mg/kg arasındaki doz sınırında lineerdir.

Geriyatrik popülasyon: Yaşlılarda yapılan farmakokinetik çalışmalar, meropenemin plazma klirensinde yaşla birlikte azalan kreatinin klirensiyle ilişkili bir azalma olduğunu göstermiştir. Böbrek bozukluğu olan hastalarda doz ayarlaması gereklidir.

### **5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri**

Hayvan çalışmaları, meropenemin böbrekler ile iyi tolere edildiğini göstermektedir. Hayvan çalışmalarında, sadece yüksek dozlarda (500 mg/kg), meropenem nefrotoksik etki göstermiştir.

Hayvanlar üzerindeki merkezi sinir sistemi etkileri olarak, farelerde kasılmalar ve köpeklerde kusma sadece yüksek dozlarda görülür (> 2000 mg/kg).

Kemirgenlerde IV doz için LD<sub>50</sub> değeri 2000 mg/kg'dan yüksektir. Tekrarlanan doz çalışmalarında (6 aydan fazla), köpeklerde sadece 500 mg/kg doz tedavisinde kırmızı hücre parametrelerinde küçük bir azalma ve karaciğer ağırlığında artış gibi ufak etkiler görülmüştür.

Farelerde ve maymunlarda mümkün olan en yüksek dozda yapılan çalışmalarda, yürütülen 5 testte hiçbir mutajenik potansiyel ve reproduktif ve teratojenik toksisite görülmemiştir. Maymunlardaki başlangıç çalışmalarında, 500 mg/kg dozunda düşük artışı oluşmuştur.

Yetişkin hayvanlarla genç hayvanlar arasında yapılan karşılaştırmada, meropenem duyarlılığıyla ilgili herhangi bir kanıt yoktur. Hayvan çalışmalarında, intravenöz formül çok iyi tolere edilmiştir. Meropenemin tek metaboliti, hayvan çalışmalarında benzer toksisite profiline sahiptir.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1. Yardımcı maddelerin listesi**

Sodyum karbonat anhidr

### **6.2. Geçimsizlikler**

MEROSİD diğer ilaçlarla karıştırılmamalı veya diğer ilaçlara ilave edilmemelidir.

MEROSİD sadece bölüm 6.6'da belirtilen solüsyonlar ile karıştırılmalıdır, diğer ilaçları içeren solüsyonlarla karıştırılmamalıdır.

### **6.3. Raf ömrü**

24 ay

### **6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler**

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

Dondurmayınız.

IV enjeksiyon veya infüzyon için taze hazırlanmış solüsyonların kullanılması önerilir. Çözülmüş ürün hemen kullanılmalıdır, bununla birlikte ürün sulandırıldıktan sonra oda sıcaklığında (25°C) veya buzdolabında (5°C) saklanabilir.

Rekonstitüsyon veya ilk açılıştan sonraki saklama şartları ve süresi aşağıdaki tabloda belirtilmiştir:

Seyreltici	25 °C’de stabil kaldığı saatler	5 °C’de stabil kaldığı saatler
Enjeksiyonluk su	2	12
Aşağıdakilerle hazırlanmış solüsyonlar (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
Normosol M (% 5 Dektroz’da)	1	8
% 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 solüsyonu dondurulmamalıdır.

#### 6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

MEROSİD, 1 adet flakon içeren karton kutularda sunulmaktadır.

30 cc Tip I Cam flakon, gri lastik tıpa, flipofflu alüminyum kapak kullanılmıştır.

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

Özel bir gereklilik yoktur.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi ürünlerin kontrolü yönetmeliği” ve “Ambalaj atıklarının kontrolü yönetmelikleri”ne uygun olarak imha edilmelidir.

#### Ürünün seyreltmesine ilişkin talimatlar:

MEROSİD intravenöz infüzyon için aşağıda belirtilen uygun infüzyon sıvıları ile çözülerek hazırlanır (50-200 ml).

MEROSİD ile kullanılacak infüzyon sıvıları:

- %0.9’luk sodyum klorür solüsyonu
- %5 veya %10’luk glukoz solüsyonu
- %5 glukoz solüsyonu ile %0.02 sodyum bikarbonat

- %0.9 sodyum klorür ve % 5 glukoz
- % 5 glukoz ile % 0.225 sodyum klorür solüsyonu
- % 5 glukoz ile % 0.15 potasyum klorür solüsyonu
- % 2.5 veya % 10 mannitol solüsyonu

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

Hazırlama ve uygulama sırasında standart aseptik teknik izlenmelidir.

Hazırlanmış solüsyonlar kullanılmadan önce çalkalanmalıdır.

Bütün flakonlar tek kullanım içindir.

Çözülmüş ürün hemen kullanılmalıdır, bununla birlikte ürün sulandırıldıktan sonra oda sıcaklığında (25°C) veya buzdolabında (5°C) 6.4 bölümünde belirtilen sürelerde saklanabilir.

#### **7. RUHSAT SAHİBİ**

KOÇAK FARMA İlaç ve Kimya Sanayi A.Ş.

Bağlarbaşı, Gazi Cad. No: 64-66

Üsküdar / İstanbul

Tel. : 216 492 57 08

Faks : 216 334 78 88

#### **8. RUHSAT NUMARASI(LARI)**

229/72

#### **9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi:25.02.2011

Ruhsat yenileme tarihi:

#### **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**