

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

BAKSİL 1 g I.M./I.V. Enjeksiyonluk Çözelti Hazırlamak İçin Toz Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

1000 mg sulbaktama eşdeğer miktarda 1094 mg sulbaktam sodyum.

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjektabl toz içeren flakon

Beyaz veya beyazımsı toz

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

BAKSİL, bir beta-laktamaz inhibitörü olup belirli antibiyotiklerle (Bkz. Bölüm 5.1. Farmakodinamik özellikler) kombine edilerek orta ila ağır dereceli bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde kullanılır. Kombine antibiyotik kullanımı beta-laktam antibiyotiklerinin tek başına uygulanmasına oranla daha yüksek terapötik güvence sağlamasından ötürü, klinik uygulamalarda tercih edilmelidir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Tavsiye edilen doz yetişkinler için her 6, 8 veya 12 saatte bir 500 mg-1000 mg sulbaktam olup kombine edilen antibiyotikler ile intravenöz veya intramusküler yolla uygulanabilir. Yetişkinler için günlük maksimum doz beraberinde uygulanan antibiyotiğin dozundan bağımsız olarak 4.0 g'dır. Beraberinde verilen antibiyotiğin tavsiye edilen dozu hakkındaki bilgiler kullanılan antibiyotiğe ait ürün bilgilerinden alınmalıdır.

Hastanın enfeksiyon riskinin yüksek olduğu preoperatif kısa süreli profilaksi için 0.5 ila 1 g sulbaktam, bir antibiyotik ile kombinasyon halinde narkoz başlangıcında verilmelidir. Doz bu kombinasyon için alışlageldiği üzere tekrarlanabilir. Sulbaktam ile kombinasyonunda penisilin G hakkında preoperatif profilaksi çerçevesinde tecrübeler bulunmamaktadır.

Uygulama süresi hastalığın seyrine bağlıdır ve antibiyotik verilebildiği müddetçe devam edilmelidir.

Uygulama şekli:

BAKSİL, buna uygun şekilde kombine edilmiş beta-laktam antibiyotik ile birlikte intramusküler enjeksiyon, intravenöz enjeksiyon ya da intravenöz infüzyon olarak aşağıdaki şekilde uygulanır:

Intramusküler enjeksiyon:

BAKSİL, enjeksiyon şişesinin içeriği 4 ml enjeksiyonluk su ya da izotonik sodyum çözeltisi ile çözündürülür. Enjeksiyon sırasında acı olmaması için çözelti %0.5'lik lidokain hidroklorür çözeltisi ile de hazırlanabilir. BAKSİL 'ın, beta-laktam antibiyotikten hemen önce ayrı bir enjeksiyon olarak uygulanması tavsiye edilir.

Intravenöz enjeksiyon:

Intravenöz enjeksiyon için BAKSİL enjeksiyon şişesinin içeriği en az 4 ml enjeksiyonluk su ya da izotonik sodyum çözeltisi ile çözündürülür ve tamamen çözünmesinin ardından ilaç doğrudan antibiyotikten önce enjekte edilir. Gerekli doz 3 ile 5 dakika içerisinde intravenöz yolla verilir.

Intravenöz infüzyon:

BAKSİL, enjeksiyon şişesinin içeriği, intravenöz enjeksiyon uygulamasında olduğu gibi çözündürülür ve ardından 40 ile 100 ml kadar aşağıda belirtilen infüzyon çözeltilerinden biri eklenir. Bu infüzyon çözeltisinde belirtilen antibiyotiklerden biri bulunabilir: Enjeksiyonluk su, izotonik sodyum çözeltisi, %5 glukoz çözeltisi.

Penisilin G'nin intravenöz infüzyonu:

Öngörülen tekli penisilin G dozu, BAKSİL ile birlikte 40 ile 100 ml enjeksiyonluk suda ya da %5'lik glukoz çözeltisinde çözündürülür ve hemen verilmelidir.

Uygun doz damar içi kısa infüzyon olarak antibiyotikle birlikte 10 ile 30 dakika içerisinde verilmelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek yetmezliği:

Böbrek fonksiyonları ileri derecede bozulmuş olan hastalarda (kreatinin klerensi 30 ml/dak'nın altında) sulbaktamın vücuttan atılımı gecikmektedir. Bu nedenle sulbaktamın dozu bu tür hastalarda uygun şekilde ayarlanmalıdır: Kreatinin klerensi 15-30 ml/dak arasında olan hastalarda ise günlük maksimum doz 2.0 g sulbaktam; kreatinin klerensi 15 ml/dak'nın altında olan hastalarda ise günlük maksimum doz 1.0 g sulbaktamdır. Bu doz gün içerisinde bölünerek seçilen antibiyotik ile birlikte verilmelidir. Böbrek fonksiyonları bozuk olan hastalarda antibiyotik kullanımı hakkındaki bilgiler kullanılan antibiyotiğe ait ürün bilgilerinden alınmalıdır.

Sulbaktam hemodiyaliz yolu ile kandan elimine edilir. Bu nedenle sulbaktam diyalizi takiben ve sonrasında da bir sonraki diyaliz uygulamasına kadar 24 saatten (kreatinin klerensi 5-14 ml/dak olan hastalarda) 48 saate (kreatinin klerensi <5ml/dak olan hastalarda) kadar olan aralıklarla verilmelidir.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği bulunan hastalarda sulbaktam dozunun ayarlanması gerekmemektedir. Ancak bu hastalarda sulbaktam ile kombine kullanılan antibiyotiğin doz ayarlaması hakkındaki bilgiler kullanılan antibiyotiğe ait ürün bilgilerinden alınmalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

Çocuklar ve bebekler için günlük doz olan kg başına 50 mg sulbaktam, genel olarak uygun antibiyotikler ile kombine edilerek eşit dozlarla her 6, 8 veya 12 saatte bir uygulanabilir. Çocuklar için günlük maksimum doz kg başına 80 mg sulbaktamdır. Sulbaktamın 1 yaşından daha küçük olan çocuklardaki etkileri henüz tam anlamıyla aydınlığa kavuşturulmamıştır. Bu nedenle sulbaktamın uygulanması bu hasta grubunda yarar/risk oranı değerlendirildikten sonra yapılmalıdır.

Geriyatrik popülasyon:

Yetişkinler için uygulanan doz kullanılır. Ancak yaşlı hastalarda böbrek fonksiyonlarında bozulma olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

4.3. Kontrendikasyonlar

BAKSİL beta-laktam antibiyotik kombinasyonlarına karşı bilinen aşırı duyarlılık durumunda kullanılmamalıdır.

Penisilinler ve sefalosporinler arasında çapraz reaksiyon oluşabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Sulbaktam tek başına belirgin bir antibakteriyel etki göstermediğinden, bir beta-laktam antibiyotik ile kombine edilmeden kullanımı anlamsızdır.

Sulbaktam ile kombine edilecek olan antibiyotiğin kullanımı hakkındaki bilgiler kullanılan antibiyotiğe ait ürün bilgilerinden alınmalıdır.

İntramusküler uygulama için lidokainle birlikte çözündürüleceği durumlarda lidokainin kontrendikasyonları değerlendirilmelidir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

BAKSİL bronşiyel astım, ürtiker, saman nezlesi olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

BAKSİL ve beta-laktam antibiyotiğin birlikte kullanımında, diğer penisilinlerde de olduğu gibi ciddi ve bazen ölümcül olabilen aşırı duyarlılık reaksiyonları (anafilaktik şok) görülebilir. Bu tür bir yanıtın tehlikesinde hastanın penisiline karşı aşırı duyarlılığı veya geçmişte gösterdiği diğer alerjik reaksiyonlar öncelikli rol oynar. Aşırı duyarlılık reaksiyonu olduğu zaman BAKSİL kullanımı hemen kesilmeli ve uygun bir tedaviye başlanmalıdır. Ciddi anafilaktik reaksiyonlar acil bir epinefrin tedavisi gerektirmektedir. Gerekli olması halinde oksijen, intravenöz uygulanan glukokortikoidler ve entübasyon da dahil olmak üzere solunum yolu bölgesinde tedavi uygulamaları yapılmalıdır.

Diğer antibiyotiklerle tedavilerde olduğu gibi mantarlar dahil olmak üzere, temel dirençli organizmaların ilerleme belirtileri sürekli izlenmelidir. Süperenfeksiyonun ortaya çıkması üzerine, ilaç gerekirse kesilip ve/veya uygun şekilde tedavi edilmelidir.

BAKSİL dahil hemen hemen tüm antibakteriyel ajanların kullanımı ile *Clostridium difficile* ile ilişkili diyare (CDAD) rapor edilmiştir ve şiddeti hafif diyareden fatal kolite kadar

değişebilir. Antibakteriyel ajanlar ile tedavi kolonun normal florasını değiştirerek *C. difficile*'nin aşırı üremesine olanak sağlamaktadır.

C. difficile, CDAD gelişimine katkıda bulunan A ve B toksinlerini üretir. *C. difficile*'nin hipertoksin üreten suşları, bu enfeksiyonların antimikrobiyal tedaviye dirençli olmaları ve kolektomi gerektirebilmeleri nedeni ile morbidite ve mortalite artışına yol açar. Antibiyotik kullanımını takiben diyare gözlenen tüm hastalarda CDAD, göz önünde bulundurulmalıdır. CDAD oluşumu antibakteriyel ajanların kullanımından iki ay sonra bile gözlenebildiği için, hastanın dikkatli bir tıbbi öyküsü alınmalıdır. Şiddetli ve inatçı ishal durumunda BAKSİL kullanımı derhal kesilmeli ve günlük doz 4x250 mg olacak şekilde oral vankomisin tedavisi başlatılmalıdır.

CDAD şüphesi veya teşhisi durumunda, *C. difficile*'ye karşı kullanılanlar dışında tüm antibiyotikler kesilmelidir. Uygun sıvı ve elektrolit katkısı, protein desteği, *C. difficile*'ye karşı etkili olduğu bilinen bir antibiyotikle tedavi ve cerrahi müdahale düşünülmelidir.

Çözeltinin elektrolit miktarı:

Bir adet BAKSİL enjeksiyon şişesinde 4.2 mmol sodyum bulunmaktadır.

Sulbaktam bir sodyum çözeltisi olarak bulunduğu için elektrolit bozukluğu bulunan hastalarda esas itibarıyla sodyum miktarına dikkat edilmesi gerekmektedir. Bu husus her bir dozda dikkate alınması gerektiği gibi bütün bir tedavi çerçevesinde ve özel doz kontrollerinde de göz önünde bulundurulmalıdır. Bu hususa özellikle de şu durumlarda dikkat edilmelidir: Renal atılım bozuklukları, çeşitli türlerde akıntılar ve ödemler (örneğin kalp yetmezliğinde, karaciğer sirozunda, residif plöra ya da peritoneal akıntılarda), bir şok terapisi çerçevesindeki kan dolaşımı takviyeleri ya da yetişkinlerde, çocuklarda ve neonatal periyotta suni beslenme sırasında.

Bu tıbbi ürün her dozunda 4.2 mmol sodyum içerir. Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

Belirli risk gruplarında ve yüksek dozlarda, diğer beta-laktamlar için tanımlandığı gibi, santral sinir sistemi eksitasyon durumları, miyonik kasılma ve kramplara neden olabilir. Böbrek fonksiyonları önemli derecede azalmış hastalar, epilepsi ve menenjit hastalarında istenmeyen bu etkinin ortaya çıkma riski artmıştır.

Tüm son derece etkili, sistemik ilaçlarda olduğu gibi, bu hastalığın organ sistem açısından tedavi boyunca düzenli kontrolleri yapılması tavsiye edilir. Bu özellikle prematüre, yeni doğan bebeklerde ve küçük çocuklarda böbrek, karaciğer fonksiyon ve kan sayımı takibini içerir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Probenesid ile eş zamanlı olarak verilmesi halinde sulbaktam atılımını geciktirir.

Beta-laktam antibiyotikler ile kombinasyon halinde sulbaktam ile bugüne kadar yapılan araştırmalarda, sulbaktam katkısı nedeniyle, sulbaktam ilavesi olmayan beta-laktam antibiyotik kombinasyonlarda gözlenmeyen etkileşimin ortaya çıktığı bilgisi

bulunmamaktadır. Sulbaktamın mezlosilin, piperasilin, sefotaksim veya penisilin G ile kombinasyonunda raporlandırılan tüm etkileşimler antibiyotik bileşenlerinin olası etkileşimidirler.

Sulbaktam ile kombine edilen antibiyotiklerin kullanımını hakkındaki bilgiler kullanılan antibiyotiğe ait ürün bilgilerinden alınmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek yetmezliği:

Böbrek fonksiyonları ileri derecede bozulmuş olan hastalarda (kreatinin klerensi 30 ml/dak'nın altında) sulbaktamın vücuttan atılımı gecikeceğinden dolayı (Bkz. Bölüm 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli), sulbaktam ile kombine kullanılan antibiyotiğin etkisi değişebilir. Böbrek fonksiyonları bozuk olan hastalarda sulbaktam ile kombine kullanılan antibiyotiğin etkileşimi hakkındaki bilgiler, kullanılan antibiyotiğe ait ürün bilgilerinden alınmalıdır.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği bulunan hastalarda sulbaktam dozunun ayarlanması gerekmemektedir (Bkz. Bölüm 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli). Ancak bu hastalarda sulbaktam ile kombine kullanılan antibiyotiğin etkileşimi hakkındaki bilgiler, kullanılan antibiyotiğe ait ürün bilgilerinden alınmalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyona ilişkin sulbaktama ait hiç bir etkileşim çalışması yapılmamıştır. Ancak sulbaktamın 1 yaşından daha küçük olan çocuklardaki etkileri henüz tam anlamıyla aydınlığa kavuşturulmadığından bu hasta grubunda yarar/risk oranı değerlendirilmeden kullanılmamalıdır. Ayrıca sulbaktam ile kombine kullanılan antibiyotiğin etkileşimi hakkındaki bilgiler, kullanılan antibiyotiğe ait ürün bilgilerinden alınmalıdır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: B

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda ve doğum kontrolü (kontrasepsiyon) uygulayanlarda ilacın kullanımını yönünden bir öneri bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik/ve-veya/embriyonal/fetal gelişim/ve-veya/doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (Bkz. Bölüm 5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri). Bugüne kadarki araştırma sonuçlarından fetusa zarar veren etkisine dair ipuçları ortaya çıkmamıştır. Sulbaktamın hamilelik döneminde insanlarda kullanımındaki potansiyel risk bilinmemektedir. Bu nedenle sulbaktam hamilelik döneminde sadece vital endikasyonda kullanılmalıdır.

Gebe kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır.

Laktasyon dönemi

Sulbaktamın insan ya da hayvan sütü ile atıldığına ilişkin yetersiz/sınırlı bilgi mevcuttur. Anne sütü alan çocuklar açısından bir risk olduğu göz ardı edilemez. Emzirmenin durdurulup durdurulamayacağına ya da BAKSİL tedavisinin durdurulup durdurulamayacağına /tedaviden kaçınılıp kaçınılmayacağına ilişkin karar verilirken, emzirmenin çocuk açısından faydası ve BAKSİL tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Teratojenite hakkında farelerde, sıçanlarda ve ada tavşanlarında yapılan çalışmalarda ilaca bağlı deformasyona rastlanmamıştır. Anne-baba hayvanların ve sonradan gelen neslin fertilitesi ve postnatal gelişmesi sıçanlarda olumsuz etkilenmemiştir.

Sayırsız deneylerde sulbaktam gerek kromozomal gerekse subkromozomal düzlemde önemli mutajenik aktiviteler göstermemiştir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Bugüne kadarki tecrübelerle göre sulbaktamın konsantrasyon ve reaksiyon kabiliyetine etkisi bulunmamaktadır.

İstenmeyen etkilerin (Bkz. Bölüm 4.8. İstenmeyen etkiler) ortaya çıkması halinde reaksiyon yeteneğinde değişiklikler görülebilebilir, araç ve makine kullanılmasında olumsuz etkiler olabilir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Beta-laktam antibiyotikleri ile kombinasyonunda sulbaktam ile bugüne kadar yapılan araştırmalarda sulbaktam katkısı nedeniyle, sulbaktam ilavesi olmayan beta-laktam antibiyotik kombinasyonlarının gözlenmeyen etkileşiminin ortaya çıktığı bilgisi bulunmamaktadır. Sulbaktamın mezlosilin, piperasilin, sefotaksim veya penisilin G ile kombinasyonunda raporlandırılan tüm etkileşimler antibiyotik bileşenlerinin olası etkileşimidirler.

Sulbaktam ile kombine edilen antibiyotiğin kullanma talimatı ve kısa ürün bilgilerinde yer alan etkiler göz önünde bulundurulmalıdır.

Sulbaktam ile birlikte kombine edilebilen beta-laktam antibiyotiklerle yapılan klinik çalışmalarda (n=483) görülen olası yan etkiler aşağıdaki sıklık derecesine göre listelenmiştir:

Çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$), yaygın olmayan ($\geq 1/1000$ ila $< 1/100$), seyrek ($\geq 1/10000$ ila $< 1/1000$), çok seyrek ($< 1/10000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Yaygın	Yaygın olmayan	Bilinmiyor
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar		
	Mantar enfeksiyonları/ stomatit (Bkz. Bölüm 4.4)	Psödomembranöz kolit (Bkz. Bölüm 4.4)
Kan ve lenf sistemi hastalıkları		
Eozinofili	Trombositopeni, lökopeni	Trombositoz, lökositoz, nötropeni, anemi, kanama zamanı artışı*, purpura*
Bağışıklık sistemi hastalıkları		
	Hipersensitivite (Bkz. Bölüm 4.4)	Anafilaktik şok (Bkz. Bölüm 4.4)
Sinir sistemi hastalıkları		
Baş dönmesi		Baş ağrısı, nöbetler
Gastrointestinal hastalıklar		
Diyare	Kusma	Gastrointestinal rahatsızlıklar, mide bulantısı, iştah kaybı, şişkinlik
Hepato-bilier hastalıklar		
Transaminaz düzeylerinin yükselmesi		Kan bilirubin artışı
Deri ve deri altı doku hastalıkları		
	Alerjik deri reaksiyonları	Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz
Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları		
		Kas spazmları
Böbrek ve idrar hastalıkları		
		Kan kreatinin artışı, interstisyel nefrit
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar		
Tromboflebit	Enjeksiyon yerinde ağrı	

*Kanama zamanı artışı ve purpura özellikle ağır böbrek yetmezliği olan hastalarda, yüksek doz mezlosilin veya piperasilin ile tedavide gözlenmiştir. Bu nedenle, bu hastalarda uygun doz ayarlaması yapılması gerekmektedir. Buna ek olarak mevcut bir hastalık veya eşlik eden tedaviler nedeniyle kan pıhtılaşması bozukluğu gözlenebilir.

Beta-laktam antibiyotiklerin sulbaktam ile kombinasyonlarında, daha önceki çalışmalarda beta-laktam antibiyotiklerin tek başına kullanımına göre daha sık yan etkiler gözlenmemiştir. Sulbaktam ile kombinasyonlarda bildirilen yan etkiler antibiyotik bileşenlerinin olası yan etkileridir. Antibiyotiğin kısa ürün bilgisinde, sulbaktam ve yan etkilerinin birleştirilmesi dikkate alınmalıdır.

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: 0312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Sulbaktam, mezlosilin, piperasilin, sefotaksim ve penisilin G'nin terapötik yelpazeleri geniştir. Dar anlamda intoksikasyonlar bilinmemektedir.

Belirlenmiş risk gruplarında ve yüksek doz verilmesi halinde, diğer beta-laktamlar için tanımlandığı gibi, santral sinir sisteminde hasara, miyonik kasılma ve kramplara neden olabilir. Böbrek fonksiyonları bozulmuş olan hastalarda, epilepsi ve menenjit hastalarında istenmeyen bu etkinin ortaya çıkma riski yüksektir.

Örneğin; kramplar gibi merkezi sinir sistemi bozukluklarında diazepam ile sedasyon tedavisi önerilir.

Anafilaktik reaksiyonlarda bilinen acil tedbirlerin mümkün olduğunca şokun ilk belirtisinde alınması gerekmektedir.

Sulbaktam hemodiyaliz edilmelidir. Böbrek fonksiyonu bozuk olan hastalarda doz aşımı durumunda hemodiyaliz yoluyla daha yüksek eliminasyon sağlanabilir.

Psödomembranöz enterokolit tedavisi:

Burada endikasyona bağlı olarak tedavinin sona erdirilmesi iyice düşünülmeli ve gerektiğinde acilen uygun bir tedaviye başlanmalıdır (örneğin etkinliği klinik olarak kanıtlanmış olan özel antibiyotik/kemoterapötiklerin alınması). Bağırsak peristaltizmini engelleyen ilaçlar kontrendike olarak gösterilmiştir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: Beta-laktamaz inhibitörleri

ATC kodu: J01CG01

Etki mekanizması:

Sulbaktam birçok beta-laktamazın inhibitörüdür. Bunun yanı sıra bazı penisilin-bağlayıcı proteinler ile bağlanarak, antibiyotiğe karşı duyarlı olan türlerin duyarlılığını artırır.

Sulbaktam beta-laktam antibiyotikleri ile kombine olarak kullanılır.

Sulbaktamın mezlosilin, piperasilin ve sefotaksim ile kombinasyonunun terapötik kullanımı iyi bir şekilde belgelenmiştir. Sulbaktamın penisilin G ile kombinasyonu hakkında ayrıca beta-laktamaz üreten stafilokoklar veya beta-laktamaz ile oluşturulan gram negatif anaerobların neden olduğu (örneğin *Bacteroides* ve *Prevotella* türleri) kulak-burun-boğaz

bölgesinde enfeksiyonlarda ve cilt/yumuşak doku enfeksiyonlarında sınırlı terapötik tecrübeler bulunmaktadır.

Metisiline dirençli olan stafilokoklar yukarıda belirtilen kombinasyonlara karşı dirençli kabul edilmektedirler.

Sulbaktam katkısı ile seçilen beta-laktam antibiyotik, beta-laktamazları tahrip edilmeden korur ve böylece antibiyotiğin etki spektrumu genişler ve birçok beta-laktamaz üreten uyarıcılara karşı bakterisit etkisi artırılır.

İnhibitör-antibiyotik kombinasyonunun etki spektrumu antibiyotik bileşenlerin seçimine bağlıdır. Sulbaktamın mezlosilin, piperasilin ve sefotaksim ile kombinasyonunun etki spektrumu stafilokok, enterobakterler, *Haemophilus* türleri, *Neisserie* türleri, *Moraxella catarrhalis*, *Acinetobacter* türleri, *Bacteroides* türleri ve bazı *Pseudomonas* türleri gibi germinalleri kapsar. Sulbaktamın mevcudiyetinde birçok izolat için MİK₉₀ değerleri tek başına antibiyotik için olanlara kıyasla belirgin bir şekilde daha düşüktür.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Emilim:

500 mg sulbaktam dozunun 30 dakika infüzyonundan 20 µg/ml doruk serum konsantrasyonu elde edilmektedir. 1000 mg doz, 43 µg/ml düzeyinde doruk göstermektedir.

Parenteral sulbaktam insanlarda tipik bir penisilin gibi davranmaktadır. Sulbaktam insanlara bolus, i.v. infüzyon şeklinde de uygulanmaktadır: 500 mg doz 32 µg/ml doruk serum konsantrasyonuna ulaşmaktadır.

500 mg sulbaktam dozunun kas içine uygulanması sonucu doruk serum konsantrasyonu 13 µg/ml; 1000 mg dozun ise doruk konsantrasyonu 28 µg/ml olarak bulunmuştur.

Eğri altı alanı ve üriner veriler, i.v. doz verileri ile karşılaştırıldığında i.m. dozun biyoyararlanımı uygun bulunmaktadır.

Sulbaktamın parenteral uygulanması sonucu ortaya çıkan yan etki, i.m. enjeksiyon yerinde ağrı oluşmasıdır. Ağrı hızla azalmış ve 1 saat içinde tamamen geçmiştir.

500 mg sulbaktamın her 6 saatte bir üç gün süresince 30 dak i.v. infüzyon veya i.m. enjeksiyon olarak çoklu doz şeklinde uygulanması sonucunda, 1. doz ile 10. doz arasında eğri altı alanı veya doruk serum düzeyi verilerinde belirgin bir fark görülmemektedir.

Dağılım:

Dağılım hacmi merkezi kompartman için (serum ve hızlı dağılım gösteren dokular) 9 ve 16 litredir, total dağılım hacmi ise 19 ve 28 litre arasındadır.

Dağılım sonrası fazda ilacın %51'i merkezi kompartmanda bulunmaktadır.

Sulbaktamın yaklaşık %38'i proteinlere bağlanır.

Eliminasyon:

Sulbaktamın %80'i böbrekler aracılığı ile atılır. Eliminasyon yarılanma ömrü 1.0 saattir. Veriler iki kompartmanlı farmakokinetik model olarak değerlendirilmiştir. Sulbaktam insanlara bolus, i.v. infüzyon şeklinde uygulandığında eliminasyon yarılanma ömrü 1.2 saattir. Hemodiyaliz sulbaktam farmakokinetiğini değiştirebilir.

Yapılan çalışmalarda sulbaktam parenteral dozun %70'i, 0 ila 6 saat içinde, geri kalan %5 ise dozlamadan 6 ila 12 saat sonra idrarla atılmaktadır.

Renal klerens yaklaşık 204 ml/dak olup doz ile orantılı değildir. İlacın serumdan total klerensi 266 ml/dak'dır.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Hesaplanan kararlı durum serum konsantrasyonları doz ile doğru orantılıdır.

Sulbaktamın mezlosilin, piperasilin, sefotaksim veya penisilin G ile eş zamanlı verilmesi tekli her iki kombinasyonun farmakokinetiğini etkilemez. Klinik açıdan önemli olan etkileşimler ortaya çıkmaz.

Sulbaktamın kombinasyon eşlerinin farmakokinetiği hakkında bilgiler kullanımı hakkındaki bilgiler ilgili kullanım talimatı veya kısa ürün bilgileri kısmından alınmalıdır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği:

Farklı derecelerde böbrek fonksiyonu yetmezliği olan hastalarda sulbaktamın total klerensi, kreatinin klerensi ile korelasyon göstermektedir. Anürisi olan hastalarda sulbaktamın yarılanma ömrü belirgin bir şekilde uzamaktadır. Yapılan 2 farklı çalışmada ortalama 6.9 saat ve 9.7 saat olarak bulunmuştur. Hemodiyaliz ile yarılanma süresi, toplam klerens ve sulbaktamın dağılım hacmi belirgin bir şekilde değişir.

Yaş:

Bilinen bir etkisi yoktur. Ancak yaşlı hastalarda böbrek fonksiyonlarında bozulma olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

İrk:

Bilinen bir etkisi yoktur. Ancak beraberinde verilen antibiyotiğe ırk etkisi kullanılan antibiyotiğin ürün bilgilerinden alınmalıdır.

Cinsiyet:

Bilinen bir etkisi yoktur. Ancak beraberinde verilen antibiyotiğe cinsiyet etkisi kullanılan antibiyotiğin ürün bilgilerinden alınmalıdır.

Diğer özel popülasyonlar:

Sulbaktam sayısız dokunun ve vücut sıvısının içine hızlı bir şekilde nüfuz eder. Genellikle beyin omurilik sıvısına geçmez; ancak menenjit hastalarında az miktarda beyin omurilik sıvısına geçer.

5.3. Klinik öncesi güvenilirlik verileri

Sulbaktamın LD₅₀ değeri, farede ağızdan verilme sonrasında vücut ağırlığı kg başına 10 g'dan daha fazla, intravenöz olarak verilmesinden sonra kg başına yaklaşık 3.6 g miktarındadır. Sıçandaki ilgili değerler vücut ağırlığı kg başına 4 g'dan fazla yani kg vücut ağırlığı başına 3.4 g'dan fazla bulunmaktadır.

Sulbaktamın subakut toksisitesi hakkındaki tetkikler sıçanlarda ve köpeklerde yapılmıştır.

Sulbaktamın verilmesi ayrıca intravenöz, subkutan veya oral olarak 17 günden 10 haftaya kadar gerçekleştirilmiştir. Sulbaktamın kronik toksisitesi hakkındaki tetkikler yine aynı şekilde sıçan ve köpeklerde yapılmıştır. Sulbaktamın verilmesi subkutan olarak 6 aylık bir zaman dilimi üzerinde gerçekleştirilmiştir. Sulbaktamın etkileri karaciğerde tespit edilmiştir. Karaciğerin enzim değerlerinin (GOT, GPT, LDH) artmasının yanı sıra karaciğerde doza ve cinsiyete bağlı olarak, ilaca ara verilmesinden sonra reversibl olarak kendini gösteren glikojen çökmesi görünür.

Bu glikojen çökmesi ile bilinen glikojen depolama hastalıkları arasında bir bağlantı kurulamamıştır. Sulbaktam bu deneylerde glukoz metabolizmasında önemli değişikliklere neden olmamıştır. Hayvan çalışmalarındaki sonuçlara göre insanlardaki sulbaktamın azami günlük 4 g'lık dozu aşılmamalıdır.

Ada tavşanlarında yapılan lokal uyumluluk araştırmalarında sulbaktamın mezlosilin, piperasilin veya sefotaksim ile kombinasyonunun intravenöz kullanımından sonra enjeksiyon bölgesinde önemli iritasyonlar ortaya çıkmamıştır. İntraarteriyel (ekstravasküler) olarak verilmesi buna rağmen ölçülü ve büyük kısımda reversibl dokuda değişikliklere neden olmuştur. Bu nedenle intraarteriyel enjeksiyonu yani infüzyonundan kaçınılmalıdır.

Bazı ada tavşanlarında sulbaktamın mezlosilin veya piperasilin ile kombinasyonu olarak verilmesinden sonra turuncu renge boyanan idrarın ortaya çıktığı gözlenmiş olup bu türden değişiklikler insanlarda bugüne kadar ortaya çıkmamıştır. Bu fenomenin klinik önemi bugüne kadar aydınlatılmamıştır.

Teratojenite hakkında farelerde, sıçanlarda ve ada tavşanlarında yapılan deneylerden sonuç olarak ilaca bağlı deformasyon bilgisi çıkmamıştır. Anne-baba hayvanların ve sonradan gelen neslin fertilitesi (doğurganlığı) ve postnatal gelişmesi sıçanlarda olumsuz etkilenmemiştir.

Sayısız deneylerde sulbaktam gerek kromozomal gerekse subkromozomal düzlemde önemli mutajen aktiviteler göstermemiştir.

Karsinojenite hakkında uzun süreli araştırmalar yapılmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Yardımcı madde içermemektedir.

6.2. Geçimsizlikler

Geçimsiz ve bu nedenle ayrı olarak uygulanacak olanlar:

Aminoglikozidler, metronidazol, enjekte edilebilir oksitetrasiklin gibi tetrasiklin türevleri, rolitetrasiklin ve doksisisiklin, ayrıca tiyopental-Na, prednisolon, %2 prokain, süksametyumklorür ve noradrenalin. Geçimsizlikte görünür belirtiler çökelme, bulanıklık, renk değişikliğidir.

6.3. Raf ömrü

24 ay

Ambalaj üzerinde beyan edilen son kullanma tarihinin bitiminden sonra flakon içindeki enjektabl toz bir daha kullanılmamalıdır.

İntramusküler veya intravenöz enjeksiyon için ya da antibiyotik infüzyon çözeltisi hazırlamak için çözücüsü ile hazırlanmış konsantre kullanıma hazır sulbaktam çözeltileri hazırlandıktan sonra 24 saat içerisinde tüketilmelidir.

Kullanıma hazır çözelti kimyasal ve fiziksel olarak 25°C ya da 4°C sıcaklıkta 24 saat süreyle stabildir.

6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Ürünün ambalajında; lastik tıpalı, flip-off alüminyum başlıklı renksiz Tip III camdan yapılmış, içinde 1000 mg sulbaktama eşdeğer enjeksiyonluk toz içeren (1094 mg), 1 flakon, 5 flakon ve hastane için 100 flakon içeren baskılı karton kutu içerisinde, kullanma talimatı ile birlikte.

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

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Koçak Farma İlaç ve Kimya Sanayi A.Ş.

Mahmutbey Mah. 2477. Sok. No: 23

Bağcılar / İstanbul

Telefon: (0 212) 410 39 50

Faks: (0 212) 447 61 65

8. RUHSAT NUMARASI

2023/38

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 16.02.2023

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

-