

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

SEFBAKTAM 1 g/1 g IM/IV enjeksiyonluk çözelti için toz içeren flakon
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her flakon, 1 g sefoperazon ve 1 g sulbaktama eşdeğer 2,197 g* steril sefoperazon sodyum/sulbaktam sodyum karışımı içerir.

*Teorik potense göre hesaplanmıştır. Her flakona %12,5 dolum fazlalığı ilave edilir.

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1' e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Kas içi (IM) ve damar içi (IV) enjektabl toz içeren flakon.

Flakon içinde sulandırma öncesi beyaz, beyaza yakın kristalize toz (yabancı madde içermemelidir).

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

SEFBAKTAM, duyarlı organizmaların meydana getirdiği aşağıda görülen enfeksiyonların tedavisinde endikedir.

Solunum yolları enfeksiyonları (üst ve alt)

İdrar yolu enfeksiyonları (üst ve alt)

Peritonit, kolesistit, kolanjit ve diğer karın boşluğu enfeksiyonları

Septisemi

Menenjit

Cilt ve yumuşak doku enfeksiyonları

Kemik ve eklem enfeksiyonları

İnflamatuvar pelvik hastalık, endometrit, gonore ve diğer genital yol enfeksiyonları.

Enfeksiyonların çoğu geniş etki spektrumundan ötürü tek başına SEFBAKTAM ile yeterli şekilde tedavi edilebilir. Bununla beraber, kombine tedavi endikasyonu mevcutsa, SEFBAKTAM diğer antibiyotiklerle beraber kullanılabilir. Şayet birlikte bir aminoglikozid kullanılacaksa (bkz. bölüm 6.2), tedavi süresince renal fonksiyonlar kontrol edilmelidir (bkz. bölüm 4.2).

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/ uygulama sıklığı ve süresi:

Doktor tarafından başka şekilde tavsiye edilmediği takdirde: SEFBAKTAM'ın mutad yetişkin günlük dozu aşağıdaki tablodaki gibidir ve 12 saatlik aralarla eşit bölünmüş dozlar halinde (sabah ve akşam 1/2 - 1 flakon SEFBAKTAM 1 g) uygulanır.

Ticari adı	Eşdeğer dozu (g) sefoperazon+sulbaktam	Total Doz (g)	Seyreltici hacmi (mL)	Maksimum nihai konsantrasyon (mg/mL)
SEFBAKTAM 1 g	1 + 1	2	8	125 + 125

Şiddetli veya inatçı enfeksiyonlarda günlük total SEFBAKTAM dozu 8 g'a kadar 1:1 oranında (4 g sefoperazon aktivitesi gibi) yükseltilebilir. 1:1 oranında alan hastalara gerekirse daha fazla sefoperazon ayrı olarak verilebilir.

Sulbaktamın tavsiye edilen günlük maksimum dozu 4 g'dır.

Uygulama şekli:

Damar veya kas içine uygulanır.

Yapılan çalışmalarda SEFBAKTAM'ın mL'de 10 mg sefoperazon ve 5 mg sulbaktamdan mL'de 250 mg sefoperazon ve 125 mg sulbaktama kadar olan değişik konsantrasyonlarında; enjeksiyonluk su, %5 dekstroz, izotonik tuzlu su, %0,225 tuzlu su içinde %5 dekstroz, izotonik tuzlu su içinde %5 dekstroz mayileri ile geçimli olduğu gösterilmiştir.

İntravenöz uygulama

Aralıklı infüzyonda, her SEFBAKTAM flakonu, (tabloda gösterilen) uygun miktar %5 dekstroz/sudaki çözelti, %0,9 sodyum klorür enjeksiyonu veya enjeksiyonluk steril su ile sulandırıldıktan sonra ve 20 mL'ye aynı çözeltiyle seyreltikten sonra 15 ila 60 dakikalık bir sürede uygulanır.

Laktatlı Ringer çözeltisi intravenöz infüzyon için uygun bir araçtır fakat ilk sulandırma için uygun değildir (bkz. bölüm 6.2 ve bölüm 6.6).

Sulandırma için enjeksiyonluk su kullanılmalıdır. Steril enjeksiyonluk su ile sulandırmayı takiben (tabloda gösterilen) Laktatlı Ringer çözeltisi ile 5 mg/mL sulbaktam konsantrasyonuna seyreltilerek yapılan iki basamaklı bir seyreltme gereklidir (50 mL Laktatlı Ringer çözeltisi içinde ilk dilüsyondan 2 mL veya 100 mL Laktatlı Ringer çözeltisi içinde ilk dilüsyondan 4 mL kullanınız).

İntravenöz enjeksiyon için her flakon yukarıda belirtildiği gibi sulandırılmalı, üç dakikadan az olmayan bir sürede tatbik edilmelidir.

İntramusküler uygulama

%2'lik lidokain hidroklorür intramusküler uygulama için elverişli bir araçtır fakat ilk sulandırma için uygun değildir (bkz. bölüm 6.2). Sulandırma için enjeksiyonluk steril su

kullanılmalıdır. 250 mg/mL veya daha fazla bir sefoperazon konsantrasyonu için steril su ile takiben %2 lidokain ile sonuçta yaklaşık %0,5 lidokain çözeltisi elde edecek şekilde iki aşamalı seyreltme gereklidir (bkz. bölüm 6.2).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Karaciğer yetmezliği:

Bkz. bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri.

Böbrek yetmezliği:

Renal fonksiyonları belirgin azalma gösteren (kreatinin klirensi 30 mL/dak'dan az) hastalarda azalan sulbaktam klirensini kompanse etmek için SEFBAKTAM dozu ayarlanmalıdır. Kreatinin klirensi 15-30 mL/dk arasında olan hastalar 12 saatte bir maksimum 1 g sulbaktam dozu almalıdırlar (bu hastalarda maksimum günlük sulbaktam dozu 2 g'dır). Kreatinin klirensi 15 mL/dk'dan az olan hastalarda 12 saatte bir maksimum 500 mg sulbaktam (günde maksimum 1 g sulbaktam) dozu alınmalıdır. Şiddetli enfeksiyonlarda ayrıca ilave sefoperazon uygulaması gerekebilir.

Sulbaktamın farmakokinetik profili hemodiyalizden önemli derecede etkilenir. Hemodiyaliz sırasında sefoperazon serum yarı ömrü hafifçe azalabilir. Bu sebepten dolayı dozlar, diyaliz süresini takip edilecek şekilde ayarlanmalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

SEFBAKTAM'ın çocuklarda günlük mutad dozu aşağıdaki tablodaki gibidir:

Oran	Sefoperazon/Sulbaktam (mg/kg/gün)	Sefoperazon aktivitesi (mg/kg/gün)	Sulbaktam aktivitesi (mg/kg/gün)
1:1	40 - 80	20 - 40	20 - 40

Uygulama 6 veya 12 saatlik aralarla eşit bölünmüş dozlar halinde yapılır. Ciddi veya inatçı enfeksiyonlarda bu dozlar günde 160 mg/kg'a kadar 1: 1 oranında (sefoperazon aktivitesi olarak 80 mg/kg/gün) yükseltilebilir. Dozlar 2-4 eşit doza bölünerek uygulanır (bkz. bölüm 4.4 ve bölüm 5.3).

Yeni Doğan Bebeklerde Kullanım

Yeni doğan bebeklerde hayatlarının ilk haftasında ilaç 12 saatte bir uygulanmalıdır. Pediyatrik sulbaktamın maksimum günlük dozu 80 mg/kg/gün'ü geçmemelidir. 80 mg/kg/gün'den fazla sefoperazon aktivitesinin gerekli olduğu hallerde ilave olarak ayrıca sefoperazon uygulanmalıdır (bkz. bölüm 4.4).

Geriatrik popülasyon:

Bkz. bölüm 5.2

4.3 Kontrendikasyonlar

Penisilinler, sulbaktam, sefoperazon veya sefalosporinlerin herhangi birine alerjisi olduğu bilinen hastalarda SEFBAKTAM kontrendikedir.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Aşırı duyarlılık

Sefalosporin veya beta laktam ilaçlarla tedavi uygulanan hastalarda, ciddi ve ara sıra fatal aşırı duyarlılık (anafilaktik) reaksiyonlar bildirilmiştir. Bu reaksiyonlar daha ziyade geçmişinde birçok alerjene aşırı hassasiyeti olan kişilerde meydana gelirler. Eğer alerjik bir reaksiyon meydana gelirse, ilaç kesilmeli, uygun tedavi başlatılmalıdır.

Ciddi anaflaktik reaksiyonlar epinefrin ile hemen acil tedavi gerektirir. Oksijen, intravenöz steroidler ve entübasyon dahil hava yollarına müdahale gerektiği şekilde uygulanmalıdır.

Karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda kullanım

Sefoperazon yoğun olarak safra ile atılır. Karaciğer hastalığı ve/veya biliyer obstrüksiyonu olan hastalarda sefoperazonun üriner itrahi artmış ve serum yarı ömrü genellikle uzamıştır. Şiddetli hepatik disfonksiyon mevcudiyetinde bile, safrada terapötik konsantrasyonlar elde edilir ve ilacın yarı ömründe yalnızca 2-4 misli bir artma görülür.

Şiddetli biliyer obstrüksiyon, şiddetli karaciğer hastalığı veya bunlarla birlikte renal disfonksiyon mevcutsa doz modifikasyonu gerekebilir.

Hem hepatik disfonksiyon, hem de birlikte renal bozukluk olan kişilerde sefoperazon serum konsantrasyonları kontrol edilmeli ve gereğine göre doz ayarlanmalıdır. Bu vakalarda serum konsantrasyonları yakından takip edilemiyorsa günlük sefoperazon dozu 2 g'ı aşmamalıdır.

Böbrek Fonksiyon Bozukluğunda Kullanım

Renal fonksiyonları belirgin azalma gösteren (kreatinin klirensi 30 mL/dak'dan az) hastalarda azalan sulbaktam klirensini kompanse etmek için SEFBAKTAM dozu ayarlanmalıdır. Kreatinin klirensi 15 -30 mL/dak arasında olan hastalar 12 saatte bir maksimum 1 g sulbaktam dozu almalıdırlar (bu hastalarda maksimum günlük sulbaktam dozu 2 g'dır). Kreatinin klirensi 15 mL/dak'dan az olan hastalarda 12 saatte bir maksimum 500 mg sulbaktam (günde maksimum 1 g sulbaktam) dozu alınmalıdır. Şiddetli enfeksiyonlarda ayrıca ilave sefoperazon uygulaması gerekebilir.

Sulbaktamın farmakokinetik profili hemodiyalizden önemli derecede etkilenir. Hemodiyaliz sırasında sefoperazon serum yarı ömrü hafifçe azalabilir. Bu sebepten dolayı dozlar, diyaliz süresini takip edilecek şekilde ayarlanmalıdır.

Genel

Diğer antibiyotiklerde de olduğu gibi, sefoperazon ile tedavi edilen hastaların birkaçında vitamin K eksikliği görülmüştür. Mekanizması, büyük bir ihtimalle, normalde bu vitamini sentezleyen bağırsak florasının baskılanmasına bağlanmıştır. Bu riske maruz kalanlar arasında yeterli beslenemeyen, malabsorbsiyon durumu gösteren (örn: kistik fibrosis) veya uzun süreli intravenöz beslenmede olan hastalar vardır. Bu hastalarda ve antikoagülanlar ile tedavi gören hastalarda protrombin zamanı kontrol edilmeli ve gerekli ise eksojen vitamin K verilmelidir.

Diğer antibiyotiklerle de olduğu gibi, uzun süre SEFBAKTAM uygulanması esnasında, duyarlı olmayan organizmaların aşırı üremesi görülebilir. Tedavi süresince hastalar dikkatle gözlenmelidir. Diğer güçlü sistemik ajanlarda olduğu gibi, uzun süreli tedaviler sırasında renal,

hepatik ve hemotopoetik sistemler dahil, organ sistem disfonksiyonu için periyodik kontroller yapılması tavsiye edilir. Bu, bilhassa yeni doğmuşlar ve özellikle prematüre doğanlar ve diğer bebeklerde önemlidir.

Clostridium difficile ile ilişkili diyare (CDAD), sulbaktam sodyum/sefoperazon sodyum dahil çoğu antibakteriyel ajanların kullanımıyla rapor edilmiştir ve hafif dereceli diyareden fetal kolite kadar değişkenlik gösterebilir. Antibakteriyel ajanlar ile tedavi, *C. difficile*'nin aşırı çoğalmasını sağlayacak şekilde kolonun normal florasını değiştirmektedir.

C. difficile, CDAD'ya neden olan A ve B toksinleri üretir. *C. difficile*'nin aşırı toksin üreten suşları, artmış morbidite ve mortaliteye sebep olur; bu enfeksiyonlar antimikrobiyal terapiye refrakter olabilirler ve kolektomiye gereksinim duyabilirler. CDAD antibiyotik kullandıktan sonra diyare gelişen tüm hastalarda dikkate alınmalıdır. CDAD'nın antibakteriyel ajanların verilmesinden 2 ay sonraya kadar ortaya çıkabileceği rapor edildiği için özenli anamnez alınmalıdır.

Bebeklerde kullanım

Sefoperazon/sulbaktam bebeklerde etkili olarak kullanılmıştır. Prematüre bebekler ve yeni doğanlarda yoğun bir şekilde incelenmemiştir. Bundan dolayı prematüre ve yeni doğan bebeklerin tedavisinde muhtemel yararlar ve potansiyel riskler iyice tartılarak karar verilmelidir (bkz. bölüm 5.3).

Sefoperazon bilirubini, plazma proteinine bağlanma yerlerinden ayırmaz.

Bu tıbbi ürün her dozunda 6,7 mmol (ya da 154 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

Kombinasyon tedavisi

SEFBAKTAM, geniş etki spektrumu sebebiyle birçok enfeksiyonu tek başına tedavi edebilir. Ancak SEFBAKTAM diğer antibiyotikler ile de eş zamanlı kullanılabilir. Eğer aminoglikozidler ile birlikte kullanılacaksa (bkz. bölüm 6.2); renal fonksiyonlar tedavi boyunca izlenmelidir (bkz. bölüm 4.2).

Alkol

Sefoperazon tedavisi süresince ve son dozdan 5 gün sonrasına kadar alkol alan kişilerde kızarma, terleme, baş ağrısı, taşikardi ile karakterize bir reaksiyon bildirilmiştir. Buna benzer reaksiyonlar diğer bazı sefalosporinler ile de bildirilmiştir. SEFBAKTAM verilen hastalar, aynı zamanda alkollü içkiler almamaları için uyarılmalıdırlar. Oral veya parenteral suni beslenme gereken hastalarda etanol içeren çözeltiler kullanılmamalıdır.

İlaç ile laboratuvar testleri arasında etkileşme

Fehling veya Benedict çözeltileri ile idrarda glukoz için yanıltıcı pozitif reaksiyon görülebilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin hiçbir klinik etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyona ilişkin hiçbir klinik etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

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

Sulbaktam ve sefoperazon plasentadan geçer. Gebe kadınlarda yapılmış yeterli ve tam kontrollü çalışmalar yoktur. Hayvanlar üzerinde yapılan üreme deneyleri insanların vereceği cevaplar için her zaman doğru bir gösterge olmadığından gebelik döneminde bu ilaç yalnız kesinlikle ihtiyaç varsa kullanılmalıdır.

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

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

Gebe kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır.

Laktasyon dönemi

Sefoperazon ve sulbaktam ancak çok az miktarlarda insan sütü ile atılırlar. Her ne kadar bu iki ilaç emziren annelerin sütüne çok az miktar geçerse de, süt veren annelerde SEFBAKTAM ihtiyatla kullanılmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Sıçanlarda insan dozunun 10 katına kadar olan dozlarda yapılmış olan üreme çalışmaları, hiçbir teratolojik bulgu veya fertilite bozukluğuna dair hiçbir kanıt göstermemektedir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Sulbaktam / sefoperazon ile mevcut olan klinik deneyime göre hastanın araç ve makine kullanma kabiliyetini etkilemesi olası değildir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Sefoperazon + sulbaktam genellikle iyi tolere edilir. Yan etkilerin çoğunluğu hafif veya orta şiddette olup tedavi devam ederken tolere edilmişlerdir.

İstenmeyen etkiler aşağıdaki kategorilere göre listelenmiştir:

İstenmeyen etkilerin sıklık sıralaması; 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 ($< 1/10.000$) ve bilinmeyen (mevcut olan verilere göre sıklık tahmini yapılamayan) şeklindedir.

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Lökopeni*, nütropeni*, pozitif direkt Coombs testi*, hematokritte azalma*, hemoglobinde azalma*, trombositopeni*

Yaygın: Eozinofili*

Yaygın olmayan: Nötrofil sayısında azalma

Bilinmiyor: Hipoprotrombinemi

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Anafilaktoid reaksiyon (şok dahil)**, hipersensitivite**

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Baş ağrısı

Vasküler hastalıklar

Bilinmiyor: Vaskülit, hipotansiyon

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Diyare, bulantı, kusma

Bilinmiyor: Psödomembranöz kolit

Hepato-biliyer hastalıklar

Çok yaygın: Alanin aminotransferazda artış*, aspartat aminotransferazda artış*, alkalın fosfatazda artış*

Yaygın: Bilirubinde artış*

Bilinmiyor: Sarılık

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın olmayan: Kaşıntı, ürtiker

Bilinmiyor: Stevens-Johnson sendromu, makülopapüler deri döküntüleri, toksik epidermal nekroliz**

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Bilinmiyor: Hematüri

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın olmayan: İnfüzyon bölgesinde flebit, enjeksiyon yerinde ağrı, ateş, titreme

* Laboratuvar anormalliklerinin yan etki sıklıklarının hesaplanması için, başlangıç değerleri de anormal olan bütün hastalar dahil edilerek, ulaşılabilir tüm laboratuvar değerlerine yer verilmiştir. Ham bilgi, ortaya çıkan önemli laboratuvar değişiklikleri nedeniyle tedavi gören ve tedavi görmeyen hastaları gruplandırarak ayıracak kadar yeterli olmadığı için konservatif bir yaklaşım temel alınmıştır.

Çalışmalarda; lökosit, nötrofil, trombosit, hemogloblin ve hematokrit miktarları için yalnızca anormallikler bildirilmiş olup artma ve azalma ayrıştırılmamıştır.

** Ölüm vakaları bildirilmiştir.

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 (TUFAM)'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

Sulbaktam sodyum ve sefoperazon sodyumun insanlarda akut toksisitesi üzerine sınırlı bilgi mevcuttur. İlacın aşırı doz kullanımında, temel olarak ilaç ile ilgili yan etkilerin uzantısı olan belirtiler meydana getireceği beklenmektedir. Beta laktam antibiyotiklerin beyin omurilik sıvısında yüksek konsantrasyonda bulunmasının, nöbet dahil olmak üzere nörolojik etkilere yol açabileceği gerçeği göz önünde tutulmalıdır. Sulbaktam ve sefoperazonun her ikisi de dolaşımdan hemodiyaliz ile uzaklaştırıldığından, doz aşımı böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda meydana gelirse, bu prosedürler ilacın vücuttan eliminasyonunu kolaylaştırabilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Sefalosporin (3. kuşak) + Beta-laktamaz inhibitörü
ATC kodu: J01DD62

Sulbaktam sodyum temel penisilin çekirdeğinin bir türevidir. Sadece parenteral kullanım için olan, geri dönüşümsüz bir beta laktamaz inhibitörüdür. Kimyasal olarak sodyum penisilat sülfondur ve suda çok eriyen beyazımsı kristal bir tozdur.

Sefoperazon sodyum kristal yalnız parenteral kullanıma mahsus, yarı sentetik geniş spektrumlu bir sefalosporin antibiyotığıdır. Beher gramı 34 mg (1,5 mEq) sodyum ihtiva eder. Sefoperazon suda kolay çözünen beyaz kristalize bir tozdur.

Etki mekanizması

SEFBAKTAM'daki antibakteriyel eleman, üçüncü kuşak bir sefalosporin olan sefoperazondur ki bu, aktif çoğalma döneminde hücre duvarı mükopeptidinin biyosentezini inhibe ederek duyarlı organizmalara karşı etkin olur. Sulbaktam *Neisseriaceae* ve *Acinetobacter* haricinde yararlı bir antibakteriyel aktiviteye sahip değildir. Bununla beraber hücreden arındırılmış bakteriyel sistemlerle yapılan biyokimyasal çalışmalar, sulbaktamın beta laktam antibiyotığe dirençli organizmalarda oluşan en önemli beta laktamazların irreversibl inhibitörü olduğunu göstermiştir.

Sulbaktamın dirençli organizmalar tarafından penisilinlerin ve sefalosporinlerin tahrip edilmesini önleyici gücü, dirençli suşlar kullanılarak bütünlüğünü koruyan organizmalarda

yapılan çalışmalarda kanıtlanmıştır ki bunlarda sulbaktam, penisilin ve sefalosporinlerle belirgin sinerji göstermiştir. Sulbaktam, bazı penisilin bağlayıcı proteinlerle de bağlandığı için, duyarlı suşlar SEFBAKTAM'a yalnız sefoperazondan daha duyarlı hale getirilmiştir.

Sulbaktam ve sefoperazon bileşimi sefoperazona duyarlı olan bütün organizmalara etkilidir. Buna ilaveten, aşağıdakiler başta olmak üzere çok çeşitli organizmalara karşı sinerjistik aktivite gösterir (bileşimin minimum inhibitör konsantrasyonları her komponentine kıyasla 4 misline kadar azalır):

Haemophilus influenzae
Bacteroides türleri
Staphylococcus türleri
Acinetobacter calcoaceticus
Enterobacter aerogenes
Escherichia coli
Proteus mirabilis
Klebsiella pneumoniae
Morganella morganii
Citrobacter freundii
Enterobacter cloacae
Citrobacter diversus

Sefoperazon/sulbaktam, klinik olarak önemli çok çeşitli organizmalara *in vitro* olarak aktiftir.

Gram pozitif organizmalar

Staphylococcus aureus, penisilinaz üreten ve üretmeyen suşları dahil
Staphylococcus epidermidis
Streptococcus pneumoniae (evvelce *Diplococcus pneumoniae*)
Streptococcus pyogenes (Grup A beta-hemolitik streptokok)
Streptococcus agalactiae (Grup B beta-hemolitik streptokok)
Beta-hemolitik streptokokların hemen hemen diğer bütün suşları
Streptococcus faecalis'in (enterococcus) birçok suşları

Gram negatif organizmalar

Escherichia coli
Klebsiella türleri
Enterobacter türleri
Citrobacter türleri
Haemophilus influenzae
Proteus mirabilis
Proteus vulgaris
Morganella morganii (evvelce *Proteus morganii*)
Providencia rettgeri (evvelce *Proteus rettgeri*)
Providencia türleri
Serratia türleri (*S. marcescens* dahil)
Salmonella ve *Shigella* türleri
Pseudomonas aeruginosa ve diğer bazı *Pseudomonas* türleri
Acinetobacter calcoaceticus

Neisseria gonorrhoeae
Neisseria meningitidis
Bordetella pertussis
Yersinia enterocolitica

Anaerobik Organizmalar:

Gram negatif basiller (*Bacteriodes fragilis*, diğ er *Bacteriodes* türleri ve *Fusobacterium* türleri dahil).

Gram pozitif ve gram negatif koklar (*Peptococcus*, *Peptostreptococcus* ve *Veillonella* türleri dahil).

Gram pozitif basiller (*Clostridium*, *Eubacterium* ve *Lactobacillus* türleri dahil).

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel Özellikler

Emilim:

Geçerli değı l.

Dağı lım:

Serum konsantrasyonlarının uygulanan dozla orantılı olduğu gösterilmiştir. Bu değ erler, tek baş larına verildiklerinde bu maddeler için daha önce yayınlanan değ erlerle uyumludur.

2 g sefoperazon/sulbaktamın (1 g sulbaktam, 1 g sefoperazon) 5 dakika boyunca IV uygulamasından sonra sulbaktam ve sefoperazon ortalama doruk konsantrasyonları sı rasıyla 130,2 ve 236,8 mcg/mL'dir. Bu, sefoperazona kı yasla (Vd: 10,2 11,3 L) sulbaktamın (Vd: 18,0 27,6 L) daha geniş dağı lım hacmini aksettirmektedir.

1,5 g sefoperazon/sulbaktamın (0,5 g sulbaktam ve 1 g sefoperazon) IM uygulamasından sonraki 15 dakika ile 2 saat arasında sulbaktam ve sefoperazon doruk serum konsantrasyonları görü lmü ştür. Ortalama doruk serum konsantrasyonları sulbaktam ve sefoperazon için sı rasıyla 19,0 ve 64,2 mikrogram/mL'dir.

Hem sulbaktam hem de sefoperazon safra, safrakesesi, deri, apandis, fallop tüpleri, overler, uterus ve diğ erleri dahil olmak üzere çe şitli doku ve sı vılara çok iyi dağı lır.

Biyotransformasyon:

Mevcut bilgi yoktur.

Eliminasyon:

Sefoperazon/sulbaktam ile verilen sulbaktam dozunun takriben %84'ü ve sefoperazon dozunun %25'i böbreklerden itrah olur. Sefoperazonun kalan dozunun büyük bir kısmı safradan itrah olur. Sefoperazon/sulbaktam uygulamasından sonra ortalama yarı ömür sulbaktam için bir saat iken sefoperazon için 1.7 saattir.

Sefoperazon/sulbaktam olarak beraberce kullanıldığında sulbaktam ve sefoperazon arasında hiçbir farmakokinetik ilaç etkileş im belirtisi bulunmamaktadır.

Çok dozlu uygulamalardan sonra sefoperazon/sulbaktamın her iki bileşiğinin farmakokinetiğinde anlamlı değişiklik bildirilmemiş ve her 8 ila 12 saatte bir sıklıkla verildiğinde birikim gözlenmemiştir.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:
Mevcut bilgi yoktur.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Karaciğer fonksiyon bozukluğunda kullanım
Bkz. bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Böbrek fonksiyon bozukluğunda kullanım
Sefoperazon/sulbaktam uygulanan, değişik derecelerde renal fonksiyon gösteren hastalarda, sulbaktamın toplam vücut klirensi ile tahmin edilen kreatinin klirensi arasında çok iyi bir korelasyon vardır. Fonksiyonel olarak anefrik hastalarda sulbaktam yarı ömrü anlamlı olarak uzamıştır (ayrı çalışmalarda ortalama 6.9 ve 9.7 saat). Hemodiyaliz, sulbaktamın yarı ömrünü, toplam vücut klirensini ve dağılım hacmini anlamlı olarak değiştirmiştir. Böbrek yetmezliği olan hastalarda sefoperazon farmakokinetiğinde anlamlı değişiklikler gözlenmemiştir.

Yaşlılarda kullanım
Sefoperazon/sulbaktamın farmakokinetiği böbrek yetmezliği bulunan ve karaciğer fonksiyonları bozulmuş yaşlı kişilerde etüd edilmiştir. Normal gönüllülerden elde edilen verilerle karşılaştırıldığında bu kişilerde hem sulbaktam hem sefoperazon için daha uzun yarı ömür, daha düşük klirens ve daha geniş dağılım hacmi saptanmıştır. Sulbaktam farmakokinetiği renal disfonksiyonla iyi bir korelasyon gösterirken, sefoperazonun hepatik disfonksiyon derecesi ile iyi bir korelasyonu vardır.

Çocuklarda Kullanım:
Pediatrideki çalışmalar, Sefoperazon/sulbaktam farmakokinetiğinde yetişkin değerlerine kıyasla anlamlı bir değişiklik göstermemiştir. Çocuklarda ortalama yarı ömür sulbaktam için 0,91 ile 1,42 saat ve sefoperazon için 1,44 ile 1,88 saat arasındadır.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Farmakotoksisite çalışmaları sulbaktam/sefoperazon kombinasyonundaki ajanların, birbirlerinin toksisitelerini arttırmadığını göstermiştir. İki bileşen de klinikte uzun süredir kullanılmaktadır ve daha önceden iki ilacın da farmakotoksisitesini değerlendirmek için kapsamlı çalışmalar yürütülmüştür. Ancak, tek doz veya tekrarlayan dozlarda kullanımda yapılan farmakotoksisite çalışmaları sefoperazon/sulbaktam kombinasyonunun iyi tolere edildiğini göstermektedir.

Erkek ve dişi sıçanlarda intravenöz uygulamadan sonra LD₅₀ sırasıyla 9300 mg/kg ve 8200 mg/kg'dır; intraperitoneal uygulamadan sonra LD₅₀ hem dişi hem erkek sıçanlarda 6000 mg/kg' dan fazla olmuştur.

Erkek ve dişi farelerde intravenöz uygulamadan sonra DL₅₀ sırasıyla 6900 mg/kg ve 7400 mg/kg'dır; intraperitoneal uygulamadan sonra DL₅₀ hem dişi hem erkek farelerde 6000

mg/kg'dan fazla olmuştur. Beagle cinsi dişi köpeklerde intravenöz uygulamadan sonra DL₅₀ 2000 mg/kg olmuştur.

Pediyatrik kullanım

Test edilen bütün dozlarda sefoperazon puberte öncesi sıçanların testislerinde advers etkiler meydana getirmiştir. Ortalama yetişkin insan dozunun takriben 16 katı olan 1000 mg/kg/gün dozunun subkütan olarak uygulanması; testis ağırlığında azalma, spermatojenezde duraklama, azalmış germinal hücre miktarı ve sertoli hücre sitoplazmasında vakuol teşekkülü ile sonuçlanmıştır. Lezyonların şiddeti, 100 mg - 1000 mg/kg/gün sınırları içinde doza bağımlı kalmıştır; düşük doz spermatozoidlerde önemsiz bir azalmaya neden olmuştur. Yetişkin sıçanlarda bu etki görülmemiştir. En yüksek doz seviyeleri haricinde tüm dozlarda lezyonlar histolojik olarak geriye dönüşümlü idi. Bununla beraber bu çalışmalar, sıçanlarda çoğalma fonksiyonlarının müteakip gelişmesini değerlendirmemiştir. Bu bulguların insanlarla olan ilgisi bilinmemektedir. Yeni doğmuş sıçanlara bir ay süreyle 300 + 300 mg/kg/gün SEFBAKTAM subkutan olarak verilen gruplarda, testis ağırlığında azalma ve olgunlaşmamış tubüller görülmüştür. Sıçan yavrularında testis olgunluğu derecesinde büyük bireysel değişiklikler bulunması ve kontrol gruplarında da olgunlaşmamış testisler bulunduğu için, bunun test ilacı ile ilişkisi olup olmadığı belli değildir. Ortalama yetişkin dozunun 10 mislini aşan dozlarda, yavru köpeklerde bu bulgulara rastlanmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Her bir çözücü ampul;
Enjeksiyonluk su 10 mL

6.2 Geçimsizlikler

Aminoglikozidler

Aralarında fiziksel geçimsizlik olduğu için SEFBAKTAM ve aminoglikozid çözeltileri doğrudan karıştırılmamalıdır. Şayet SEFBAKTAM ve aminoglikozid kombinasyon tedavisi düşünülüyorsa, (bkz. bölüm 4.1) bu, ikinci ayrı bir intravenöz tüp kullanarak birbirini takiben aralıklı intravenöz infüzyonla sağlanır, fakat esas intravenöz tüp dozlar arası uygun bir seyreltici ile yeterli olarak yıkanmalıdır. Gün içinde SEFBAKTAM dozları uygulamalarının aminoglikozid uygulamalarından mümkün olduğu kadar uzak tutulmaları da tavsiye olunur.

Laktatlı Ringer çözeltisi

Bu karışımın geçimsiz olduğu gösterildiğinden başlangıç sulandırması için Laktatlı Ringer çözeltisinden kaçınılmalıdır. Fakat enjeksiyonluk su ile ilk sulandırmayı müteakip Laktatlı Ringer çözeltisi ile tekrar seyreltilecek şekilde iki basamaklı bir sulandırma tatbik edilir ise elde edilen karışım stabildir (bkz. bölüm 6.6 Beşeri tıbbi ürünlerden arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler / Laktatlı Ringer çözeltisi).

Lidokain

Bu karışımın geçimsiz olduğu gösterildiğinden başlangıç sulandırması için %2'lik lidokain hidroklorürden kaçınılmalıdır. Fakat enjeksiyonluk su ile ilk sulandırmayı müteakip %2'lik lidokain hidroklorür ile tekrar dilüe edilecek şekilde iki basamaklı sulandırma tatbik edilir ise

elde edilen karışım stabildir (bkz. bölüm 6.6. Beşeri tıbbi ürünlerden arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler / Laktatlı Ringer çözeltisi).

6.3 Raf ömrü

24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.
Sulandırıldıktan sonra bekletilmeden kullanılmalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Karton kutuda, toz içeren silikonlu kauçuk tıpa üzerine flip-off kapaklı renksiz Tip III cam flakon, 10 mL enjeksiyonluk su içeren Tip I cam ampul ve kullanma talimatı ile birlikte sunulmaktadır.

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.

Kullanıma hazırlama talimatı:

Sulandırma:

SEFBAKTAM 2 g 'lık flakonlar içerisinde sunulmaktadır.

Total doz (g)	Sefoperazon+sulbaktam eşdeğer dozu (g)	Seyreltici hacmi (mL)	Maksimum son konsantrasyon (mg/mL)
2	1 + 1	8	125 + 125

Yapılan çalışmalarda SEFBAKTAM'ın mL'de 10 mg sefoperazon ve 5 mg sulbaktamdan mL'de 250 mg sefoperazon ve 125 mg sulbaktama kadar olan değişik konsantrasyonlarında: enjeksiyonluk su; %5 dekstroz; normal salin, %0,225 salin içinde %5 dekstroz; normal salin içinde %5 dekstroz ile geçimli olduğu gösterilmiştir.

Laktatlı Ringer çözeltisi

Sulandırma için steril enjeksiyonluk su kullanılmalıdır (bkz. bölüm 6.2. Geçimsizlikler / Laktatlı Ringer çözeltisi). Steril enjeksiyonluk su ile sulandırmayı takiben (bkz. yukarıdaki tablo) Laktatlı Ringer çözeltisi ile 5 mg/mL sulbaktam konsantrasyonuna seyreltilerek yapılan iki basamaklı bir seyreltme gereklidir (50 mL Laktatlı Ringer çözeltisi içinde ilk dilüsyondan 2 mL veya 100 mL Laktatlı Ringer çözeltisi içinde ilk dilüsyondan 4 mL kullanınız).

Lidokain

Sulandırma için steril enjeksiyonluk su kullanılmalıdır (bkz. bölüm 6.2. Geçimsizlikler / Lidokain). 250 mg/mL veya daha yüksek sefoperazon konsantrasyonu için, mL'sinde 250 mg

sefoperazon ve 125 mg sulbaktam içeren yaklaşık %0,5'lik lidokain HCl çözeltisi oluşturmak üzere steril enjeksiyonluk su ile dilüsyonu takiben (bkz. yukarıdaki tablo) %2'lik lidokain ile seyreltilerek yapılan iki basamaklı bir dilüsyon gereklidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

INCPHARMA İLAÇ SAN. ve TİC. LTD. ŞTİ.
M. Nesih Özmen Mah. Ceviz Sok. No:3 Kat:2
Merter-Güngören/ İSTANBUL
Telefon : (0212) 637 49 10
Faks : (0212) 637 49 15

8. RUHSAT NUMARASI

2021/1

9. RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 25.12.2020
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ