

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

İESETUM® 1 g i.m./i.v. enjeksiyonluk çözelti tozu
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir flakonda;

Seftazidim (INN).....1 g

(1164.82 mg Seftazidim pentahidrata eşdeğer)

Yardımcı madde(ler):

Sodyum karbonat118 mg

Yardımcı maddeler için 6.1.' e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyon/infüzyon için toz

Beyaz veya sarımsı beyaz toz

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Hassas organizmaların neden olduğu tek ve karma enfeksiyonların tedavisinde kullanılır.

Öncelikle tercih edilecek bir antibiyotik olarak duyarlılık test sonuçları beklenirken tek başına kullanılabilir.

Aminoglikozid ve diğer pek çok beta-laktam antibiyotiklerle kombine kullanılabilir.

Bacteroides fragilis'ten kuşkulandığında anaeroblara karşı etkili bir antibiyotikle birlikte kullanılabilir.

Endikasyonları;

- Şiddetli enfeksiyonlar: Örneğin; septisemi, bakteriyemi, peritonit, menenjit, bağışıklığı baskılanmış hastalarda görülen enfeksiyonlar ve yoğun bakım hastalarının enfeksiyonlarında (örneğin; enfekte yanıklar)
- Kistik fibrozdaki akciğer enfeksiyonunun da dahil olduğu solunum yolları enfeksiyonları
- Kulak, burun ve boğaz enfeksiyonları
- İdrar yolları enfeksiyonları
- Deri ve yumuşak doku enfeksiyonları
- Gastrointestinal, biliyer ve abdominal enfeksiyonlar
- Kemik ve eklem enfeksiyonları
- Hemodiyaliz ve peritonal diyaliz ve ayakta devamlı peritonal diyaliz (CAPD) ile ilişkili enfeksiyonlar

- Profilaksi: Prostat cerrahisi (transüretral rezeksiyon)

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Doz enfeksiyonun şiddetine, duyarlılığa, yerine, tipine ve hastanın yaşı ve böbrek fonksiyonuna bağlıdır.

- Yetişkinler

2 veya 3'e bölünmüş dozlarda i.v. veya i.m. enjeksiyon şeklinde günde 1-6 g'dır.

Üriner sistem ve az şiddetli enfeksiyonlar:

- Her 12 saatte bir 500 mg veya 1 g.

Çoğu enfeksiyon:

- Her 8 saatte bir 1 g veya her 12 saatte bir 2 g.

Özellikle bağışıklığı baskılanmış, nötropenili hastalar dahil çok şiddetli enfeksiyonlarda:

- Her 8 veya 12 saatte bir 2 g ya da her 12 saatte bir 3 g.

Psödomonal akciğer enfeksiyonu olan fibrokistik yetişkinlerde:

- 3'e bölünmüş dozlarda 100-150 mg/kg/gün.

Böbrek fonksiyonu normal olan yetişkinlerde herhangi bir ters etki görülmezsizin günde 9 g kullanılmıştır.

Prostat cerrahisinde profilaktik ajan olarak kullanılacaksa, anestezi indüksiyonunda 1 g verilmelidir. İkinci doz kateterin çıkarılması sırasında uygulanmalıdır.

Uygulama şekli:

İESETUM i.v. veya derin i.m. enjeksiyon yoluyla uygulanmalıdır. Tavsiye edilen i.m. enjeksiyon yerleri gluteus maksimusun üst çeyreği veya uyluğun lateral bölümüdür.

İESETUM solüsyonları direkt olarak damar içine verilebilir veya hasta parenteral sıvılar alıyorsa verilen set içine dahil edilebilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Seftazidim böbreklerle değişmeden atılır. Bu nedenle, böbrek fonksiyonu bozukluğu olan hastalarda doz azatılmalıdır.

Başlangıç yükleme dozu olarak 1 g verilmelidir. İdame dozları kreatinin klerensine bağlıdır:

Böbrek yetmezliğinde tavsiye edilen İESETUM idame dozları:

Kreatinin klerensi (ml/dak.)	Yaklaşık serum kreatinin değeri (mikromol/l, mg/dl)	Tavsiye edilen İESETUM birim dozu (g)	Doz sıklığı (saat)
>50	<150 (<1.7)	Normal doz	
50-31	150-200 (1.7-2.3)	1.0	12 saatte bir
30-16	200-350 (2.3-4.0)	1.0	24 saatte bir
15-6	350-500 (4.0-5.6)	0.5	24 saatte bir
<5	>500 (>5.6)	0.5	48 saatte bir

Şiddetli enfeksiyonu olan hastalarda birim doz %50 artırılmalı veya doz sıklığı artırılmalıdır. Böyle hastalarda seftazidim serum düzeyleri kontrol edilmeli ve çukur konsantrasyonlar 40 mg/l'yi geçmemelidir.

Çocuklarda kreatinin klerensi vücut yüzeyi alanına ve yağsız vücut kütesine göre ayarlanmalıdır.

Hemodiyaliz

Hemodiyaliz sırasında serum yarılanma ömrü 3 ila 5 saat arasında değişir.

Her hemodiyaliz periyodunu takiben yukarıdaki tabloda önerilen idame İESETUM dozu tekrarlanmalıdır.

Peritoneal diyaliz

İESETUM peritoneal diyaliz ve devamlı ayakta periton diyalizinde (CAPD) kullanılabilir. i.v. kullanıma ilaveten İESETUM diyaliz sıvısına katılabilir (2 litre diyaliz sıvısı için 125-250 mg).

Yoğun bakım ünitelerinde, böbrek yetmezliği olan, devamlı arteriyövenöz hemodiyaliz veya yüksek akışlı hemofiltrasyon uygulanan hastalara 1 g günde tek doz şeklinde veya bölünmüş olarak verilebilir. Düşük akışlı hemofiltrasyonda böbrek yetmezliğinde tavsiye edilen doz uygulanır.

Venovenöz hemofiltrasyon ve venovenöz hemodiyaliz uygulanan hastalarda aşağıdaki tablolarda verilen değerler uygulanmalıdır.

Devamlı venovenöz hemofiltrasyonda İESETUM için doz rehberi:

Rezidüel böbrek fonksiyonu (kreatinin klerensi ml/dak)	Ultrafiltrasyon hızına (ml/dak) göre idame dozu ^a (mg)			
	5	16.7	33.3	50
0	250	250	500	500
5	250	250	500	500
10	250	500	500	750

15	250	500	500	750
20	500	500	500	750

^aİdame dozu 12 saatte bir uygulanmalıdır.

Devamlı venovenöz hemodiyaliz sırasında İESETUM için doz rehberi:

Rezidüel böbrek fonksiyonu (kreatinin klerensi ml/dak)	Diyaliz akış hızına göre idame dozu ^a mg:					
	1.0 l/saat			2.0 l/saat		
	Ultrafiltrasyon hızı (l/saat)			Ultrafiltrasyon hızı (l/saat)		
	0.5	1.0	2.0	0.5	1.0	2.0
0	500	500	500	500	500	750
5	500	500	750	500	500	750
10	500	500	750	500	750	1000
15	500	750	750	750	750	1000
20	750	750	1000	750	750	1000

^aİdame dozu 12 saatte bir uygulanmalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

- Bebekler ve çocuklar (2 aylıktan büyük):

2 veya 3'e bölünmüş dozlarda 30-100 mg/kg/gün.

Bağışıklığı bastırılmış veya fibrokistik çocuklardaki enfeksiyonlarda veya menenjitli çocuklarda 3'e bölünmüş dozlarda günde 150 mg/kg (maksimum 6 g/gün)'a kadar verilebilir.

- Yenidoğanlar (0-2 aylık):

2'ye bölünmüş dozlarda 25-60 mg/kg/gün.

Yenidoğanlarda seftazidimin serum yarılanma ömrü yetişkinlerdekini 3-4 katı olabilir.

Geriyatrik popülasyon:

Özellikle 80 yaşını aşan yaşlı hastalarda günlük doz 3 g'ı aşmamalıdır.

4.3. Kontrendikasyonlar

- Sefalosporinlere ve beta laktam antibiyotiklerine (penisilin, monobaktam ve karbapenem) aşırı duyarlılığı olan hastalarda,
- Seftazidim pentahidrata veya ilaç içeriğindeki maddelerin herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olanlarda kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Tedaviye başlamadan önce, hastanın hikayesinde seftazidime, sefalosporinlere, penisilin gibi beta laktam antibiyotiklerine veya diğer ilaçlara karşı aşırı duyarlılığının olup olmadığı araştırılmalıdır.

Tüm beta-laktam antibakteriyel ajanlarda olduğu gibi, ciddi ve bazen ölümcül aşırı duyarlılık reaksiyonları bildirilmiştir. Bu nedenle penisilin ve diğer beta laktamlara karşı alerjik reaksiyon geçirmiş olan hastalarda özel dikkat gösterilmelidir.

Eğer İESETUM'a karşı alerjik reaksiyon görülürse ilaç kesilmelidir. Ciddi aşırı duyarlılık reaksiyonları epinefrin (adrenalin), hidrokortizon, antihistaminik veya diğer acil ilkyardım önlemlerini gerektirebilir.

Yüksek dozda sefalosporinlerle amiglikozidler veya etkin diüretikler (örneğin furosemid) gibi

nefrotoksik ilaçların birlikte verilmesi böbrek fonksiyonlarını ters olarak etkileyebilir. Klinik tecrübeler bu durumun tavsiye edilen doz seviyelerinde İESETUM ile ilişkili olmasının pek muhtemel olmadığını göstermiştir. Normal terapötik dozlarda İESETUM'un böbrek fonksiyonlarını ters olarak etkilediğine dair bir kanıt yoktur.

Seftazidim böbrek yoluyla elimine edildiğinden böbrek fonksiyonunun bozukluk derecesine göre doz azaltılmalıdır. Böbrek yetmezliği olan hastalarda doz uygun olarak azaltılmadığında nadiren nörolojik sekel bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.2).

Seftazidim sınırlı antibakteriyel aktivite spektrumuna sahiptir. Patojen kayıt altına alınmadıysa ve duyarlılığı bilinmiyorsa ya da olası patojenin seftazidim ile tedavi için uygun olacağına dair yüksek bir şüphe varsa bazı enfeksiyonların tedavisinde tek bir ajan olarak kullanıma uygun değildir. Bu özellikle bakteremi tedavisi gören hastalar ile bakteri kaynaklı menenjit, cilt ve yumuşak doku enfeksiyonları ve kemik, eklem enfeksiyonlarında geçerlidir. Ayrıca, seftazidim birçok Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktama (ESBL)'ya duyarlıdır. Bu sebeple, seftazidim tedavisi tercih edilirken, ESBL prevalansına sebebiyet veren organizmaların bilgisi dikkate alınmalıdır.

Seftazidim dahil olmak üzere antibakteriyel ajanlarla birlikte, antibakteriyel ajanın eşlik ettiği kolitler ve psödomembranöz kolitler raporlanmıştır. Bunların şiddeti hafif belirtilerden hayati tehlikeye kadar değişebilir. Bu sebeple, seftazidim kullanımı sırasında ya da sonrasında ishal tanısı konulan hastaların dikkatle incelenmesi önemlidir (bkz. Bölüm 4.8). Seftazidim tedavisinin kesilmesi ve spesifik *Clostridium difficile* tedavisinin uygulanması düşünülmelidir. Peristalsisi engelleyen ilaçlar verilmemelidir.

Diğer geniş spektrumlu antibiyotiklerde olduğu gibi, uzun süreli kullanımı duyarlı olmayan mikroorganizmaların (örneğin *Candida*, *enterokoklar*) çoğalmasına neden olabilir, bu da tedaviyi kesmeyi veya uygun önlemler almayı gerektirebilir. Hastanın durumunun aralıklarla gözden geçirilmesi gereklidir.

Diğer geniş spektrumlu sefalosporinler ve penisilinlerde olduğu gibi, *Enterobacter* ve *Serratia* türlerinin daha önce duyarlı olan bazı suşları İESETUM ile tedavi sırasında direnç geliştirebilir. Klinik olarak uygun olduğunda, böyle enfeksiyonların tedavisinde periyodik olarak yapılan duyarlılık testlerinin dikkate alınması gereklidir.

Bu tıbbi ürün her "doz"unda 25.61 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

Yüksek dozda nefrotoksik ilaçlarla birlikte verilmesi böbrek fonksiyonlarını olumsuz olarak etkileyebilir (bkz. Bölüm 4.4).

Kloramfenikol *in vitro* olarak seftazidim ve diğer sefalosporinlerle antagonist etkilidir. Bu bulgunun klinik ilişkisi bilinmemektedir, ancak İESETUM'un kloramfenikol ile birlikte verilmesi tavsiye edildiğinde antagonizma olasılığı düşünülmelidir.

Diğer antibiyotiklerde olduğu gibi seftazidim bağırsak florasını etkileyebilir, östrojen reabsorpsiyonunun azalmasına ve kombine oral kontraseptiflerin etkinliğinde azalmaya neden olur.

Seftazidim idrarda glukoz tayininde kullanılan enzim esaslı testleri bozmaz, fakat bakırı

indirgeyen metodlarla ilgili testleri etkileyebilir (Benedict, Fehling, Clinitest).

Seftazidim kreatin için alkalın pikrat testini olumsuz yönde etkilemez.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyonlara ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik Kategorisi: B

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

İESETUM kombine oral kontraseptiflerin etkinliğinde azalmaya neden olur. Bu nedenle etkili ve güvenilir bir doğum kontrol yöntemi uygulanmalıdır.

Gebelik dönemi

Hamile kadınlarda seftazidim kullanımına ilişkin sınırlı miktarda veri bulunmaktadır. Hayvan çalışmaları, gebelik, embriyonal / fetal gelişim, doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler göstermemektedir (bkz. Bölüm 5.3).

Gebe kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır.

İESETUM, yalnızca yararın riskten ağır basması durumunda hamile kadınlarda reçete edilmelidir.

Laktasyon dönemi

Seftazidim anne sütüyle küçük miktarlarda atılır, bu yüzden emzirme dönemlerinde dikkatli kullanılmalıdır.

Üreme yeteneği / Fertilité

İESETUM'un üreme yeteneği ve fertilité üzerindeki etkisi bilinmemektedir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanma yeteneği üzerindeki etkilere ilişkin herhangi bir açıklama yapılmamıştır. Ancak araç kullanma becerisini etkileyen istenmeyen etkiler (örneğin baş dönmesi) görülebilir (bkz. Bölüm 4.8).

4.8. İstenmeyen etkiler

En yaygın yan etkiler eozinofili, trombositoz, flebit veya intravenöz uygulama ile tromboflebit, ishal, karaciğer enzimlerinde geçici artışlar, makülopapüler veya urtikaryal döküntü, kas içi enjeksiyon ardından ağrı ve / veya iltihaplanma ve pozitif Coomb's testidir.

Geniş klinik çalışmalardan elde edilen veriler, çok yaygın ve yaygın olmayan istenmeyen etkilerin sıklığını belirlemek için kullanılır. Diğer tüm istenmeyen etkiler için tayin edilen sıklıklar, büyük oranda pazarlama sonrası verilerden faydalanılarak belirlenmiştir ve gerçek sıklıktan çok bildirme oranına bağlıdır.

İstenmeyen etkilerin sıklık gruplandırması şu şekildedir.

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: Kandidiazis (vajinit ve oral pamukçuk dahil)

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın : Eozinofili ve trombositoz

Yaygın olmayan: Lökopeni, nötropeni ve trombositopeni

Çok seyrek: Lenfositoz, hemolitik anemi ve agranülositoz

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Çok seyrek: Anafilaksi (bronkospazm ve/veya hipotansiyon dahil)

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Baş ağrısı ve baş dönmesi

Çok seyrek: Parestezi

Böbrek bozukluğu olan ve İESETUM dozu uygun olarak azaltılmamış hastalarda titreme, miyokloni, konvülsiyonlar, ensefalopati ve koma dahil nörolojik sekel bildirilmiştir.

Vasküler hastalıklar

Yaygın: Flebit veya i.v. uygulamayı takiben tromboflebit

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Diyare

Yaygın olmayan: Antibakteriyel ajanla ilişkili ishal ve kolit (bkz. Bölüm 4.4.), karın ağrısı, mide bulantısı, kusma

Çok seyrek: Ağızda kötü tat hissi

Diğer sefalosporinlerde olduğu gibi, kolit *Clostridium difficile*'ye bağlı olabilir ve psödomembranöz kolit görülebilir.

Hepatobiliyer hastalıklar

Yaygın: Karaciğer enzimlerinin biri veya daha fazlasında, ALT (SGPT), AST (SOGT), LDH, GGT ve alkalın fosfatazda geçici artış

Çok seyrek: Sarılık

Deri ve derialtı doku hastalıkları

Yaygın: Makulopapüler veya ürtikeriyal döküntü

Yaygın olmayan: Kaşıntı

Çok seyrek: Anjiyoödem, eritema multiforme, Stevens-Johnson sendromu ve toksik epidermal nekroliz, eozinofili ve sistemik semptomların eşlik ettiği ilaç reaksiyonu (DRESS)

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Yaygın olmayan: Kanda üre, kanda üre nitrojeni ve / veya serum keratininin geçici yükselmeleri

Çok seyrek: İnterstisyel nefrit, akut böbrek yetmezliği

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: i.m. enjeksiyon sonrası ağrı ve/veya enflamasyon

Yaygın olmayan: Ateş

Laboratuvar testleri

Yaygın: Pozitif Coombs testi

Hastaların %5'inde pozitif Coombs testi gelişebilir ve bu kanın 'cross-matching'ini etkileyebilir.

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

Aşırı dozaj ensefalopati, konvülsiyonlar ve komayı içeren nörolojik sekelere yol açabilir. Seftazidim serum düzeyleri hemodiyaliz veya peritoneal diyaliz ile azaltılabilir.

Böbrek yetmezliği olan hastalarda doz uygun şekilde azaltılmazsa, aşırı doz belirtileri ortaya çıkabilir (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4).

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Diğer beta laktam antibakteriyeller, üçüncü kuşak sefalosporinler
ATC kodu: J01DD02

Etki mekanizması:

Seftazidim, penisilin bağlayıcı proteinlere (PBP'ler) bağlanmayı takiben bakteriyel hücre duvarı sentezini inhibe eder. Bu, bakteriyel hücre lizisine ve ölümüne yol açan hücre duvarı (peptidoglikan) biyosentezinin kesintiye uğramasına neden olur.

Farmakokinetik / Farmakodinamik ilişkisi

Sefalosporinler için, *in vivo* etkililik ile ilişkili en önemli farmakokinetik farmakodinamik indeks korelasyonu ile bağımsız hedef türler için (yani % T> MİK) bağlanmamış konsantrasyonun minimum inhibitör konsantrasyonunun (MİK) üzerinde kaldığı doz aralığı yüzdesi olduğu gösterilmiştir.

Direnç mekanizması

Seftazidime bakteriyel direnç, aşağıdaki mekanizmalardan bir veya daha fazlasına bağlı olabilir:

- Beta-laktamazlarla hidroliz. Seftazidim, belirli aerobik Gram-negatif bakteri türlerinde indüklenebilen veya istikrarlı bir şekilde baskılanabilen SHV ailesi ESBL'ler ve AmpC enzimleri dahil olmak üzere genişletilmiş spektrumlu beta-laktamazlar

(ESBL'ler) tarafından verimli bir şekilde hidrolize edilebilir

- Seftazidim için penisilin bağlayıcı proteinlerin afinitesinin azalması.
- Gram-negatif organizmalarda seftazidimin penisilin bağlayıcı proteinlere erişimini kısıtlayan dış zar geçirmezliği
- Bakteri akış pompaları

Sınır değerleri

Avrupa Antimikrobiyal Duyarlılık Testi Komitesi (EUCAST) tarafından belirlenen minimum inhibitör konsantrasyon (MIC) sınır değerleri aşağıdaki gibidir:

Organizma	Sınır değerleri (mg/L)		
	Duyarlı	Orta	Dirençli
Enterobacteriaceae	≤ 1	2-4	>4
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	$\leq 8^1$	-	>8
<i>Tür dışı ilişkili sınır değerleri</i> ²	≤ 4	8	>8

¹Sınır değerler, yüksek doz terapiyle ilgilidir (2 g x 3).

²Tür dışı ilişkili sınır değerleri temel olarak farmakokinetik / farmakodinamik verilerine dayalı olarak belirlenmiştir ve belirli türlerin MİK dağılımlarından bağımsızdır. Yalnızca tabloda veya dipnotlarda belirtilmeyen türler için kullanım içindir.

Mikrobiyolojik Duyarlılık

Edinilmiş direncin yaygınlığı coğrafi olarak ve zamanla değişebilir ve özellikle şiddetli enfeksiyonları tedavi ederken dirençle ilgili yerel bilgi istenir. Seftazidimin en azından bazı enfeksiyon türlerinde kullanımının yerel tekrarlamaya sıklığının şüpheli olduğu durumlarda, gerektiğinde, uzman tavsiyesi alınmalıdır.

Yaygın olarak duyarlı türler

Gram-pozitif aeroblar:

Streptococcus pyogenes
Streptococcus agalactiae

Gram-negatif aeroblar:

Citrobacter koseri
Haemophilus influenzae
Moraxella catarrhalis
Neisseria meningitidis
Pasteurella multocida
Proteus mirabilis
Proteus türleri (diğer)
Providencia türleri

Edinilmiş direncin sorun olabileceği türler

Gram-negatif aeroblar:

Acinetobacter baumannii⁺
Burkholderia cepacia
Citrobacter freundii
Enterobacter aerogenes
Enterobacter cloacae
Escherichia coli
Klebsiella pneumoniae
Klebsiella türleri (diğer)
Pseudomonas aeruginosa
Serratia türleri
Morganella morgani

Gram-pozitif aeroblar:

*Staphylococcus aureus**
*Staphylococcus pneumoniae***
Viridans group streptococcus

Gram-pozitif anaeroblar:

Clostridium perfringens
Peptostreptococcus türleri

Gram-negatif anaeroblar:

Fusobacterium türleri

Doğası gereği dirençli organizmalar

Gram-pozitif aeroblar:

Enterococcus faecalis ve *Enterococcus faecium* dahil *Enterococcus türleri*
Listeria türleri

Gram-pozitif anaeroblar:

Clostridium difficile

Gram-negatif anaeroblar:

Bacteroides türleri (birçok Bacteroides fragilis türü dirençlidir).

Diğerleri:

Klamidya türleri
Mycoplasma türleri
Legionella türleri

* Metisiline duyarlı olan *S. aureus*'un seftazidime doğal olarak düşük duyarlılığa sahip olduğu düşünülmektedir. Tüm metisiline dirençli *S.Aureus* seftazidime dirençlidir.

** Orta derecede duyarlılık gösteren veya penisiline dirençli olan *S.pneumoniae*'nin seftazidime karşı en azından azalmış duyarlılık göstermesi beklenebilir.

⁺ Avrupa içindeki alanlar, ülkeler ve bölgelerde bir veya daha fazla hastada yüksek direnç oranları gözlenmiştir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim: 500 mg ve 1 g seftazidimin kas içi uygulamasından hemen sonra sırasıyla 18 ve 37 mg/l pik plazma seviyelerine ulaşılır. 500 mg, 1 g veya 2 g'ın i.v. bolus olarak uygulanmasını takiben serum düzeyleri 5 dakika sonra sırasıyla 46, 87 ve 170 mg/l'dir. Seftazidim kinetiği, intravenöz veya intramüsküler dozlamayı takiben 0.5 ile 2 g doz aralığında doğrusaldır.

Dağılım: i.m. ve i.v. uygulamayı takiben 8-12 saat sonra bile serumda terapötik olarak etkili konsantrasyonlarda bulunur. Serum proteinlerine bağlanma %10 civarındadır. Seftazidim, genel patojenler için MİK değerinden fazla konsantrasyonlarda kemik, kalp gibi dokulara, safraya, balgama, aköz hümore, sinoviyal, plevral ve peritoneal sıvılara ulaşabilir. Seftazidim hızla plasentayı geçer ve anne sütü ile atılır. Seftazidim enflamasyonun olmadığı durumlarda kan beyin bariyerinden az miktarda geçer ve BOS'ta düşük konsantrasyonlarda bulunur. Ancak meninksler iltihaplı olduğunda, BOS'ta 4-20 mg/l veya daha yüksek terapötik düzeylere ulaşır.

Biyotransformasyon:

Seftazidim vücutta metabolize olmaz.

Eliminasyon:

Parenteral uygulama, yaklaşık 2 saatlik yarı ömür sonrası düşüş gösteren, yüksek ve uzun süreli serum düzeyleri oluşturur. Glomerüler filtrasyon ile 24 saatte verilen dozun %80-90'ı değişmemiş aktif şekilde idrarla atılır. %1'den daha azının safra ile atılması, bağırsağa giren miktarı kısıtlar.

Doğrusallık/Doğrusal Olmayan Durum:

Veri bulunmamaktadır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda seftazidim eliminasyonu azaldığından doz azaltılmalıdır (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4).

Böbrek fonksiyonunun bozulmaması koşuluyla, 5 gün boyunca her 8 saatte bir 2 g intravenöz uygulanan kişilerde, hafif ila orta şiddetli karaciğer fonksiyon bozukluğunun seftazidim farmakokinetiği üzerinde hiçbir etkisi olmamıştır (bkz. Bölüm 4.2).

Yaşlı hastalarda gözlenen azalmış klirens, esas olarak seftazidimin böbrek klirensindeki yaşla ilişkili azalmaya bağlıdır. Ortalama eliminasyon yarı ömrü, 80 yaşında veya daha büyük yaşlı hastalarda 2 g IV bolus enjeksiyonlarının tek veya 7 gün tekrarlanan BID dozunu takiben 3.5 ila 4 saat arasında değişmiştir.

Seftazidimin yarılanma ömrü, 25 ila 30 mg/kg'lık dozlardan sonra preterm ve term yenidoğanlarda 4,5 ila 7,5 saat uzar. Bununla birlikte, 2 aylık olduğunda yarı ömür yetişkinler için aralık dahilindedir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Güvenlilik farmakolojisi, tekrarlanan doz toksisitesi, genotoksitesite, üreme toksisitesi çalışmalarına göre klinik olmayan veriler insanlar için özel bir tehlike ortaya koymamaktadır. Seftazidim ile karsinojenite çalışmaları yapılmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Sodyum karbonat (steril)
Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

İESETUM, sodyum bikarbonat enjektabl içinde diğer i.v. sıvılarla olduğundan daha az stabildir. Bu yüzden seyreltici olarak tavsiye edilmez. İESETUM ve aminoglikozidler aynı set veya şırınga içinde karıştırılmamalıdır. İESETUM solüsyonuna vankomisin ilave edildiğinde çökelti oluştuğu bildirilmiştir. Bu açıdan bu iki ajanın verilmesi arasında kullanılan set ve intravenöz sistem temizlenmelidir.

6.3. Raf ömrü

36 ay.

6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar

25°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız. Işıktan koruyunuz.

İESETUM, rekonstitüye edildikten hemen kullanılmayacaksa buzdolabında 24 saat süre ile saklanabilir. Ancak rekonstitüye edildikten sonra bekletilmeden kullanılması tercih edilmelidir.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

1 g seftazidim içeren 1 flakonluk kutularda, 10 ml'lik enjeksiyonluk su içeren 1 adet eritici ampul ile satılır.

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

Tüm kullanılmayan ürün ve atık maddeler "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

İESETUM, yaygın olarak kullanılan i.v. sıvıların çoğu ile geçimlidir. Ancak sodyum bikarbonat enjeksiyon seyreltici olarak tavsiye edilmemektedir (bkz. Geçimsizlikler).

İESETUM flakonlar düşük basınçlıdır. Ürün sulandırıldığında karbondioksit açığa çıkar ve pozitif basınç oluşur. Sulandırılan solüsyon içinde küçük karbondioksit kabarcıkları göz ardı edilebilir.

Flakon boyutu		İlave edilecek seyreltici miktarı (ml)	Yaklaşık konsantrasyon (mg/ml)
500 mg	İntramüsküler	1.5 ml	260
	İntravenöz	5 ml	90
1 g	İntramüsküler	3 ml	260
	İntravenöz bolus	10 ml	90
	İntravenöz infüzyon	50 ml #	20
2 g	İntravenöz bolus	10 ml	170
	İntravenöz infüzyon	50 ml #	40

NOT: Toplanan iki aşamalı olmalıdır (bkz. metin)

Solüsyon rengi, konsantrasyona, seyrelticiye ve saklama koşullarına bağlı olarak açık sarıdan amber rengine doğru değişir. Önerilen koşullar içinde, ilacın aktivitesi bu tür renk

değişimlerinden ters olarak etkilenmez.

Seftazidim 1 mg/ml – 40 mg/ml konsantrasyonlarında aşağıdaki çözeltilerle geçimlidir:

%0.9 Sodyum klorür enjektabl
M/6 Sodyum laktat enjektabl
Sodyum laktat enjektabl bileşimi (Hartmann çözeltisi)
%5 Dekstroz enjektabl
%0.225 Sodyum klorür ve %5 Dekstroz enjektabl
%0.45 Sodyum klorür ve %5 Dekstroz enjektabl
%0.9 Sodyum klorür ve %5 Dekstroz enjektabl
%0.18 Sodyum klorür ve %4 Dekstroz enjektabl
%10 Dekstroz enjektabl
%0.9 Sodyum klorür enjektabl içinde, %10 oranında Dekstran 40 enjektabl
%5 Dekstroz enjektabl içinde, %10 oranında Dekstran 40 enjektabl
%0.9 Sodyum klorür enjektabl içinde, %6 oranında Dekstran 70 enjektabl
%5 Dekstroz enjektabl içinde, %6 oranında Dekstran 70 enjektabl

Seftazidim 0.05 mg/ml ve 0.25 mg/ml konsantrasyonlarında intraperitoneal diyaliz sıvısı (Laktat) ile geçimlidir.

İESETUM, i.m. kullanım için %0.5 veya %1 Lidokain hidroklorür içinde sulandırılabilir.

4 mg/ml seftazidim çözeltisi aşağıdaki çözeltilerle karıştırıldığında her iki etken madde de aktivitelerini muhafaza ederler:

%0.9 Sodyum klorür enjektabl veya %5 Dekstroz enjektabl içinde 1 mg/ml hidrokortizon (hidrokortizon sodyum fosfat)
%0.9 Sodyum klorür enjektabl içinde 3 mg/ml sefuroksim (sefuroksim sodyum)
%0.9 Sodyum klorür enjektabl içinde 4 mg/ml kloksasilin (kloksasilin sodyum)
%0.9 Sodyum klorür enjektabl içinde 10 IU/ml veya 50 IU/ml heparin
%0.9 Sodyum klorür enjektabl içinde 10 mEq/l veya 40 mEq/l potasyum klorür

500 mg İESETUM içeriği 1.5 ml enjeksiyonluk su ile karıştırılır, metronidazol enjektabl (100 ml'de 500 mg) içine eklenebilir ve her ikisi de aktivitesini muhafaza eder.

i.m. veya i.v. bolus enjeksiyon için solüsyon hazırlama talimatı

1. Şırınga iğnesini flakon kapağından içeri sokup tavsiye edilen miktar kadar çözücü sıvıyı ekleyiniz. Vakum, çözücü girişine yardımcı olacaktır. İğneyi geri çekiniz.
2. Çözünmesi için sallayınız, karbondioksit açığa çıkacak ve berrak çözelti 1 – 2 dakika içerisinde elde edilecektir.
3. Flakonun ters çeviriniz, pistonunu sonuna kadar itilmiş şırınganın iğnesini batırıp çözeltinin içine sokunuz ve çözeltinin tamamını şırıngaya çekiniz (flakondaki basınç çekmeye yardımcı olacaktır). İğnenin ucunun çözelti içinde kaldığından emin olunuz. Küçük karbondioksit kabarcıkları gözardı edilebilir.

7. RUHSAT SAHİBİ

İ.E. Ulagay İlaç Sanayii Türk A.Ş.
Maslak Mah. Sümer Sok. No: 4
Maslak Office Building Kat: 7-8

34485 Maslak, Sarıyer/İstanbul
Tel: (212) 467 11 11
Fax: (212) 467 12 12

8. RUHSAT NUMARASI

186/74

9. İLK RUHSAT TARİHİ/ RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 03.03.1998
Ruhsat yenileme tarihi: 14.04.2005

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ