

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

AVİPİM® 1 g İ.M./İ.V. enjeksiyonluk toz içeren flakon

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Her bir flakon toz halde 1 g sefepime eşdeğer sefepim hidroklorür içerir.

#### Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk steril toz

Sefepim tozun rengi beyaz ile açık sarı arasında olabilir, hazırlanan çözelti ise açık sarı renkli berrak çözeltidir.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

AVİPİM aşağıda belirtilen enfeksiyonların tedavisinde eğer etken organizma duyarlı ise kullanılır.

- Pnömoni ve bronşit dahil alt solunum yolu enfeksiyonları
- Piyelonefrit dahil komplike ve komplike olmayan idrar yolu enfeksiyonları
- Deri ve yumuşak doku enfeksiyonları
- Peritonit ve safra yolu enfeksiyonları dahil batın içi enfeksiyonlar
- Jinekolojik enfeksiyonlar
- Septisemi
- Febril nötropenide ampirik tedavi: Sefepim febril nötropenin ampirik tedavisinde monoterapi olarak endikedir. Çok ağır enfeksiyon riski taşıyan hastalarda (örneğin kemik iliği transplantasyonu öyküsü olan, hipotansiyonu olan, hematolojik bir bozukluğa sahip, şiddetli ya da uzamış nötropenisi olan hastalar) antimikrobiyal monoterapi uygun olmayabilir.
- Intra-abdominal ameliyat geçiren hastalarda cerrahi profilakside
- Çocuklarda bakteriyal menenjit

Enfeksiyon etkeni organizmanın sefepime duyarlılığını saptamak için kültür ve duyarlılık testleri yapılmalıdır. AVİPİM ile ampirik tedavi duyarlılık testlerinin sonuçları beklenmeden başlatılabilir ve bu testlerin sonuçları belirlendiğinde antibiyotik tedavisi sonuca göre düzenlenmelidir.

AVİPİM gram-pozitif ve gram-negatif bakterilere karşı geniş spektrumlu bakterisid etkisi nedeni ile enfeksiyona neden olan organizmanın/organizmaların belirlenmesinden önce monoterapi olarak uygulanabilir. Aerobik – anaerobik karışık enfeksiyon riski olan hastalarda, özellikle eğer sefepime duyarlı olmayan bakteriler varsa, tedavinin başında etken organizma belirlenene kadar anti-anaerobik bir ilacın tedaviye ilavesi önerilir. Sonuçlar belli olunca, duyarlılık profiline göre, AVİPİM'in diğer antiinfektif ajanlarla kombine uygulanıp uygulanmayacağına karar verilir.

## 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

### Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

*Yetişkinler ve 40 kg'ın Üzerindeki Çocuklar:*

Normal böbrek fonksiyonları olan yetişkinlerde ve vücut ağırlıkları 40 kg'ın üzerinde olan çocuklarda AVİPİM doz uygulama şeması Tablo 1'de gösterilmiştir.

TABLO 1. Normal Böbrek Fonksiyonları Olan Yetişkinler ve 40 kg'ın Üzerindeki Çocuklar (12 yaş ve üstü) için Önerilen Doz Şeması\*

| Enfeksiyonun Ciddiyeti   | Doz ve Uygulama Yolu     | Doz Aralığı   |
|--|--------------------------|---------------|
| Hafif ve orta dereceli idrar yolu enfeksiyonları                             | 500 mg-1 g<br>İV veya İM | 12 saatte bir |
| İdrar yolu enfeksiyonları dışında kalan hafif ve orta dereceli enfeksiyonlar | 1 g<br>İV veya İM        | 12 saatte bir |
| Ciddi enfeksiyonlar  | 2 g İV                   | 12 saatte bir |
| Çok ciddi veya hayatı tehdit eden enfeksiyonlar                              | 2 g İV                   | 8 saatte bir  |

\*Tedavinin normal süresi 7-10 gündür, daha ciddi enfeksiyonlarda daha uzun süreli tedavi gerekebilir. Febril nötropenin ampirik tedavi süresi 7 gündür ya da nötropeni kaybolana kadar devam eder.

### *Cerrahi Profilaksi (Yetişkinler):*

Intra-abdominal ameliyat geçiren hastalarda enfeksiyonu önlemek için önerilen profilaksi dozu aşağıdaki gibidir:

İlk cerrahi insizyondan 60 dakika önce başlayarak 2 g intravenöz tek doz AVİPİM 30 dakikalık infüzyon şeklinde uygulanır (*bkz: bölüm 6.6*). AVİPİM infüzyonu bitir bitmez 500 mg intravenöz tek doz metronidazol uygulanmalıdır. Metronidazol dozu kullanma talimatına göre hazırlanmalı ve uygulanmalıdır. Geçimsizlikten dolayı, AVİPİM ve metronidazol aynı kaptaki karıştırılmamalıdır (*bkz: bölüm 6.6*); metronidazol infüzyonundan önce intravenöz hattın uygun bir sıvı ile yıkanması önerilir.

Eğer ameliyat ilk profilaksi dozundan itibaren 12 saatten daha uzun sürerse, ilk dozdan 12 saat sonra ikinci bir AVİPİM dozu ve bunu takiben metronidazol uygulanmalıdır.

### *Çocuklar (1 ay ve daha büyük/Normal böbrek fonksiyonu):*

#### **Önerilen normal dozlar:**

**Pnömoni, idrar yolu enfeksiyonları, deri ve yumuşak doku enfeksiyonları:** 2 aydan daha büyük ve vücut ağırlıkları  $\leq 40$  kg olan hastalar için 10 gün süreyle her 12 saatte bir 50 mg/kg. Daha ciddi enfeksiyonlarda doz aralığı 8 saatte bir indirilebilir.

**Septisemi, bakteriyel menenjit ve ampirik febril nötropeni tedavisi:** 2 aydan daha büyük ve vücut ağırlıkları  $\leq 40$  kg olan hastalar için 7-10 gün süreyle her 8 saatte bir 50 mg/kg.

2 aydan küçük bebeklerde sefepim kullanımı ile ilgili yeterli çalışma yapılmamıştır. Yapılan çalışmalarda 50 mg/kg'lık dozlar kullanılmışsa da, 2 aydan büyük hastalarda elde edilen farmakokinetik verilere bakarak, 1-2 aylık bebeklerde her 12 ya da 8 saatte bir 30 mg/kg'lık bir doz önerilebilir. 2 aydan büyük hastalara verilen 50 mg/kg ve 1-2 aylık hastalara verilen 30 mg/kg dozlar, 2 g yetişkin dozu ile kıyaslanabilir. Bu hastalara AVİPİM uygulanırken dikkatli olunmalıdır.

Vücut ağırlıkları 40 kg'ın üstünde olan pediyatrik hastalara yetişkinler için önerilen dozlar uygulanabilir (bkz; tablo 1). 12 yaşından büyük, vücut ağırlığı 40 kg'ın altında olanlarda ise pediyatrik dozların uygulanması gerekir. Pediyatrik hastalardaki doz yetişkinler için önerilen maksimum dozu geçmemelidir (her 8 saatte bir 2 g). Pediyatrik hastalarda intramüsküler uygulamaya dair sınırlı deneyim vardır.

### Uygulama şekli:

AVİPİM intravenöz ya da intramüsküler olarak uygulanabilir. Doz ve uygulama yolu, enfeksiyon etkeni organizmaların duyarlılık dereceleri, enfeksiyonun şiddeti, hastanın durumu ve böbrek fonksiyonlarına göre değişir.

### Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

#### Böbrek yetmezliği:

Böbrek fonksiyon yetersizliği olan hastalarda, daha yavaş olan böbrek eliminasyon hızını kompanse etmek için sefepim dozunun ayarlanması gerekir. Hafif ila orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda tavsiye edilen başlangıç sefepim dozu böbrek fonksiyonları normal olan hastalara uygulanan doz ile aynı olmalıdır.

Böbrek yetmezliği olan yetişkin hastalarda kreatinin klerensine göre önerilen idame dozu Tablo 2'de sunulmuştur.

Sadece serum kreatinin değerleri mevcut ise aşağıdaki formül (Cockcroft ve Gault denklemi) ile kreatinin klerensi tayin edilebilir.

$$\text{Erkeklerde: Kreatinin klerensi (mL/dak)} = \frac{\text{Ağırlık (kg)} \times (140 - \text{yaş})}{72 \times \text{serum kreatinini (mg/dL)}}$$

Kadınlarda: 0.85 x yukarıdaki değer

TABLO 2 Böbrek Yetmezliği Olan Yetişkin Hastalarda İdame Doz Şeması\*

| Kreatin Klerensi (ml/dk) | Önerilen İdame Dozu                             |                      |  |  |
|--------------------------|---|----------------------|--|--|
|                          | Çok ciddi veya hayatı tehdit eden enfeksiyonlar | Ciddi enfeksiyonlar  | İdrar yolu enfeksiyonları dışında kalan hafif ve orta dereceli enfeksiyonlar | Hafif ve orta dereceli idrar yolu enfeksiyonları |
| >50                      | 8 saatte bir 2 g                                | 12 saatte bir 2 g    | 12 saatte bir 1 g  | 12 saatte bir 500 mg                             |
| 30-50                    | 12 saatte bir 2 g                               | 24 saatte bir 2 g    | 24 saatte bir 1 g  | 24 saatte bir 500 mg                             |
| 11-29                    | 24 saatte bir 2 g                               | 24 saatte bir 1 g    | 24 saatte bir 500 mg   | 24 saatte bir 500 mg                             |
| ≤10                      | 24 saatte bir 1 g                               | 24 saatte bir 500 mg | 24 saatte bir 250 mg   | 24 saatte bir 250 mg                             |
| Hemodiyaliz*             | 24 saatte bir 500 mg                            | 24 saatte bir 500 mg | 24 saatte bir 500 mg   | 24 saatte bir 500 mg                             |

\*Farmakokinetik modelleme bu hastalar için azaltılmış dozlamamanın gerekli olduğunu göstermektedir. Sefepim alan hemodiyaliz hastalarının dozlaması aşağıdaki şekilde olmalıdır: Sefepim tedavisinin ilk günü 1 g yükleme dozu ve bunu takiben febril nötropeni dışındaki tüm enfeksiyonlar için her gün 500 mg; febril nötropeni için ise her gün 1 g'dır. Diyaliz günlerinde, sefepim diyalizi takiben uygulanır. Sefepim mümkün olduğu kadar günün aynı saatinde uygulanmalıdır.

**Diyaliz Hastaları:** Hemodiyaliz uygulanacak hastalarda, diyalizin başlangıcında vücutta bulunan sefepimin yaklaşık % 68'i 3 saat süren bir diyaliz süresince atılır. Ayakta peritoneal diyaliz yapılacak hastalarda, sefepim böbrek fonksiyonları normal olan hastalar için önerilen dozlarda uygulanabilir (örn. enfeksiyonun ciddiyetine göre 48 saat ara ile 250 mg, 500 mg, 1 g veya 2 g).

**Böbrek yetmezliği olan çocuklar:** Pediyatrik hastalarda sefepim başlıca idrarla atıldığı için (bkz; bölüm 5.2.), bu popülasyonlarda AVİPİM dozunun ayarlanması gerekir.

2 ay – 12 yaş arası hastalarda 50 mg/kg'lık ve 1-2 aylık hastalarda 30 mg/kg'lık dozlar yetişkinlerdeki 2 g'lık doza eşdeğerdir. Yukarıdaki tabloda (Tablo 2) gösterildiği gibi, doz araları aynı şekilde uzatılmalı ya da doz azaltılmalıdır. Sadece serum kreatinin biliniyorsa, aşağıdaki metodlar kullanılarak kreatinin klerensi hesaplanabilir.

$$\text{Kreatinin klerensi (ml/dak/1.73 m}^2) = 0,55 \times \text{boy (cm)} / \text{serum kreatini (mg/dl)}$$

$$\text{Kreatinin klerensi (ml/dak/1.73 m}^2) = 0,52 \times \text{boy (cm)} / \text{serum kreatini (mg/dl)} - 3,6$$

#### **Karaciğer yetmezliği:**

Karaciğer yetmezliği durumunda doz ayarlaması gerekmez.

#### **Pediyatrik popülasyon:**

Ayrıntılı bilgi için "Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi" bölümünde çocuklar ile ilgili kısma bakınız.

#### **Geriyatrik popülasyon:**

Klinik çalışmalarda böbrek yetmezliği olmadığı takdirde normal yetişkinler için önerilen dozu alan yaşlı hastalarda sefepimin klinik etkinliği ve güvenliliğinin yetişkin hastalardakinden farklı olmadığı kaydedilmiştir (bkz; bölüm 4.4).

### **4.3. Kontrendikasyonlar**

Sefalosporin grubu antibiyotikler, penisilinler ve diğer beta-laktam antibiyotikler veya yardımcı maddelerden herhangi birine karşı alerjisi olanlarda kontrendikedir.

### **4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**

Böbrek yetmezliğinden dolayı üriner atılımın azaldığı (kreatinin klerensi  $\leq$  50 ml/dakika) veya böbrek fonksiyonunu baskılayan diğer rahatsızlıkları bulunan hastalarda daha yavaş olan böbrek eliminasyon hızını kompanse etmek için, AVİPİM dozu ayarlanmalıdır. Böbrek yetmezliği veya böbrek fonksiyonunu baskılayan diğer rahatsızlıkları olan hastalarda normal dozlarda yüksek ve uzun süreli antibiyotik konsantrasyonları oluşabileceğinden, bu grup hastalara sefepim uygulanacağı zaman idame doz azaltılmalıdır. İdame dozu, böbrek yetmezliğinin derecesine, enfeksiyonun şiddetine ve neden olan organizmanın duyarlılığına göre tespit edilmelidir (bkz; bölüm 4.2.). İlaç kullanıma sunulduktan sonraki güvenlik araştırmasında, geri-dönümlü ensefalopati (konfüzyon, halüsinasyonlar, stupor ve koma dahil bilinç kaybı), miyoklonus, nöbet (konvülsif olmayan epileptik durum dahil) ve/veya böbrek fonksiyon bozukluğu kaydedilmiştir (bkz; bölüm 4.8). Bu vakaların pek çoğu böbrek yetmezliği olan ve önerilenden daha yüksek dozda sefepim alan hastalarda ortaya çıkmıştır. Genelde, nörotoksisite semptomları sefepim kesilmesinden ve/veya hemodiyalizden sonra ortadan kalkar ancak bazı vakalar fatal olmuştur.

Sefepim dahil hemen hemen bütün antibakteriyel ajanların kullanımıyla *Clostridium difficile* ile ilişkilendirilen diyare (CDAD) bildirilmiştir ve şiddetine göre hafif diyareden fatal kolitlere kadar sıralanabilir. Antibiyotik kullanımı takiben diyare görülen hastalarda bu teşhis (CDAD) göz önünde bulundurulmalıdır. Antibakteriyel ajan kullanımından iki ay sonrasına kadar *Clostridium difficile* ile ilişkilendirilen diyare görüldüğü bildirilmiş olduğundan, bu süreç içerisinde bilinçli ilaç kullanımı gerekmektedir. Eğer *Clostridium difficile* ile ilişkilendirilen diyare teşhis edilir veya bu teşhisten şüphelenilirse; devam eden ve doğrudan *Clostridium difficile* 'ye karşı etkili olmayan antibiyotik kullanımının kesilmesi gerekebilir.

Aminoglikozidler ve potent diüretikler gibi nefrotoksik potansiyele sahip ilaçlar, AVİPİM ile birlikte uygulandığında böbrek fonksiyonu dikkatle izlenmelidir.

Özellikle ilaçlara karşı alerjik reaksiyon gösteren hastalarda antibiyotikler dikkatle uygulanmalıdır. Eğer AVİPİM uygulanmasında alerjik bir reaksiyon görülürse ilaç derhal kesilmeli ve hastaya gerekli tedavi uygulanmalıdır. Ciddi aşırı duyarlılık reaksiyonları görülürse epinefrin veya diğer destekleyici tedavi gerekebilir.

Diğer antibiyotiklerle olduğu gibi, AVİPİM duyarlı olmayan organizmaların aşırı üremesine sebep olabilir. Tedavi sırasında süperenfeksiyon görülürse, uygun önlemlerin alınması gerekir.

*Yaşlılarda Kullanımı:* Klinik çalışmalarda, 6400'den daha fazla sefepim tedavisi gören yetişkin hastaların % 16'sı 75 yaş ve daha yaşlı iken % 35'i 65 yaş ve üzerindedir. Klinik çalışmalarda, böbrek yetmezliği olmadığı takdirde normal yetişkinler için önerilen dozu alan yaşlı hastalarda sefepimin klinik etkinliği ve güvenliliğinin yetişkin hastalardakinden farklı olmadığı kaydedilmiştir. Daha genç hastalara kıyasla eliminasyon yarı ömründe biraz uzama ve böbrek klerensi değerlerinde düşme görülür. Böbrek fonksiyonu azalan yaşlı hastalarda doz ayarlaması önerilir (*bkz; bölüm 4.2*).

Kreatinin klerensinin 60 ml/dakikanın altına indiği hastalarda sefepim dozu mutlaka azaltılmalıdır.

Yaşlı hastalar, böbrek fonksiyonunun azalmasına daha yatkın olduklarından doz seçiminde dikkatli olunmalı ve böbrek fonksiyonları gözlenmelidir (*bkz; bölüm 4.4 ve 4.8 ve 5.2*).

Sefepimin normal dozları ile böbrek yetmezliği olan yaşlı hastalarda geri-dönüslü ensefalopati (konfüzyon, halüsinasyon, stupor dahil bilinç kaybı), miyoklonus, nöbet (konvülsif olmayan epileptik durum dahil) ve/veya böbrek hastalığı meydana gelmiştir (*bkz; bölüm 4.4 ve 4.8*).

Sefepim kullanımı sırasında non-konvulsif status epilepticus bulguları (mental durum değişikliği, konfüzyon ve reaksiyon-cevap sürecinde uzama olması da dahil) veya nöbet görülürse sefepimin kesilmesi değerlendirilmeli veya doz ayarlaması yapılmalıdır.

#### **4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

AVİPİM çözeltileri pek çok beta-laktam antibiyotikler gibi metronidazol, vankomisin, gentamisin, tobramisin sülfat ve netilmisin sülfat çözeltileri ile etkileşebileceğinden karıştırılmamalıdır, çünkü fiziksel ya da kimyasal geçimsizlik söz konusudur. Ancak, eğer AVİPİM ile aynı zamanda tedavi gerekiyorsa, bu antibiyotikler ayrı ayrı uygulanmalıdır.

Aminoglikozid antibiyotiklerin nefrotoksisite ve ototoksisite potansiyellerinin yüksek olması nedeniyle yüksek dozlarda aminoglikozidlerin AVİPİM ile birlikte uygulanması halinde böbrek fonksiyonları dikkatle izlenmelidir. Probenesid böbrek tübüler sekresyonu azaltır ve

bu mekanizma ile atılan sefalosporinlerin eliminasyon ömrünün uzamasına ve toksisite riskinin artmasına neden olur. Diğer sefalosporinler ile furosemid gibi güçlü diüretiklerin birlikte uygulanması ile nefrotoksisite rapor edilmiştir.

AVİPİM ile tedavi edilen hastalarda hatalı pozitif glikozüri reaksiyonları görülebilir. Glikoz-oksidadı baskılayan metodlarla hatalı pozitif reaksiyonlar görülmemiştir.

#### **4.6. Gebelik ve laktasyon**

**Genel tavsiye:** Gebelik Kategorisi: B.

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

Sıçanlara 1000 mg/kg/gün dozlara kadar ( $\text{mg/m}^2$  baz alınarak yapılan hesaplamada günlük önerilen maksimum insan dozunun 1.6 katı), farelerde 1200 mg/kg dozlara kadar (yaklaşık  $\text{mg/m}^2$  baz alınarak yapılan hesaplamada günlük önerilen maksimum insan dozu kadar) veya tavşanlara 100 mg/kg dozlarda ( $\text{mg/m}^2$  baz alınarak yapılan hesaplamada günlük önerilen maksimum insan dozunun 0.3 katı) organogenez döneminde verilen sefepim teratojenik veya embriyosidal değildir.

AVİPİM doğum kontrol haplarının etkinliğini azaltabilir ve gebeliğe neden olabilir.

#### **Gebelik dönemi:**

Sefepim için, gebeliklerde maruz kalmaya ilişkin yeterli 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.

Gebe kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır.

#### **Laktasyon Dönemi**

Sefepim çok düşük konsantrasyonlarda anne sütüyle atılmaktadır. Emziren kadınlara sefepim uygulanırken dikkatli olunmalıdır.

#### **Üreme yeteneği / Fertilité**

Sıçanlarda hiçbir fertilité yetersizliği görülmemiştir.

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

Sefepim'in araç ve makine kullanımı üzerindeki etkisi incelenmemiştir.

#### **4.8. İstenmeyen etkiler**

Sefepim genellikle iyi tolere edilir. Klinik çalışmalarda (N=5598) Sefepim'e bağlı en sık rastlanan yan etkiler gastrointestinal semptomlar ve aşırı duyarlılık reaksiyonlarıdır.

AVİPİM ile ilişkili olan yan etkiler şu şekildedir:

Aşağıdaki sıklık grupları kullanılmıştır:

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)

#### **Bağışıklık sistemi hastalıkları**

Çok yaygın: Kızarıklık, döküntü, ürtiker

#### **Sinir sistemi hastalıkları**

Çok yaygın: Baş ağrısı

Yaygın: Sersemlik, parestezi

### **Vasküler hastalıklar**

Yaygın: Vazodilatasyon

### **Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar**

Yaygın: Dispne

### **Gastrointestinal hastalıklar**

Çok yaygın: Bulantı, kusma, oral monilyazis, diyare, kolit (pseudomembranöz kolit dahil)

Yaygın: Karın ağrısı, konstipasyon

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

Çok yaygın: Ateş, vajinit, eritem

Yaygın: Genital prurit, tat alma bozukluğu, titreme ve spesifik olmayan monilyazis

% 0.05'den daha az sıklıkla görülen klinik olarak önemli olaylar anaflaksi ve nöbetlerdir.

İV infüzyon yerinde flebit (% 2.9) ve enflamasyon (% 0.1) gibi lokal reaksiyonlar görülebilir. Bu reaksiyonlar hastaların %5,2'sinde görülmüştür. Enjeksiyon yerinde enflamasyon ve ağrı yaşayan hastaların % 2.6'sında Sefepim'in İM uygulaması çok iyi tolere edilmiştir.

### **İlaç Kullanıma Sunulduktan Sonraki Deneyim**

Sefepim ile yapılan Kuzey Amerika klinik çalışmaları sırasında rapor edilen yan etkilere ilave olarak, dünya çapındaki pazarlama sonrası deneyimler sırasında da aşağıdaki yan etkiler kaydedilmiştir. Ancak, spontan klinik çalışma raporlarının kontrolsüz olması nedeni ile bu yan etkilerin Sefepim'e bağlı olup olmadığı tespit edilememiştir.

Aynı sınıftan diğer ilaçlarda olduğu gibi, ensefalopati (konfüzyon, halüsinasyonlar, stupor ve koma dahil bilinç kaybı), nöbet, miyoklonus, ve/veya böbrek yetmezliği kaydedilmiştir. Pek çoğu, böbrek yetmezliği olan ve önerilenden daha yüksek dozlarda sefepim alan hastalarda görülmüştür.

Diğer sefalosporinlerde olduğu gibi, anafilaktik şok dahil anafilaksi, geçici lökopeni, nötropeni, agranülositoz ve trombositopeni kaydedilmiştir.

Sefalosporin grubu antibiyotik kullanıldığında kaydedilen yan etkiler ve değişen laboratuvar bulguları şunlardır: Stevens-Johnson Sendromu, eritema multiform, toksik epidermal nekroliz, toksik nefropati, aplastik anemi, hemolitik anemi, hemoraji ve idrar glukozu için hatalı pozitif test.

### **Laboratuvar Testleri Üzerindeki Etkileri**

Klinik çalışmalar sırasında başlangıç değerleri normal olan hastalarda gelişen laboratuvar testi anormallikleri geçici olmuştur. % 1-2 sıklıkta (aksi belirtilmediği takdirde) gelişen geçici laboratuvar test anormallikleri şunlardır: alanin aminotransferaz (%3.6), aspartat aminotransferaz (%2.5), alkalın fosfataz, total bilirubin, anemi, eozinofili, protrombin zamanında uzama, parsiyal tromboplastin zamanı (%2.8) ve hemolizsiz pozitif Coombs testi (%18.7). Hastaların % 0.5 ila 1'inde kan üre azotu ve/veya serum kreatininde geçici artış, geçici trombositopeni görülmüştür. Geçici lökopeni ve nötropeni de görülmüştür (<% 0.5).

## Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

### Pediyatrik popülasyon:

Sefepim'in bebeklerde ve çocuklarda kaydedilen güvenlilik profili yetişkinlerdeki ile benzerdir. Klinik çalışmalarda en sık kaydedilen yan etki döküntüdür.

### 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

Ciddi aşırı doz olgularında, özellikle böbrek fonksiyon bozukluğu olanlarda, sefepim vücuttan hemodiyaliz ile uzaklaştırılabilir. Peritonal diyaliz ise yaralı değildir. Böbrek fonksiyon yetmezliği olan hastalara, ilaç yüksek dozlarda verildiği zaman kazayla doz aşımı oluşmuştur (bkz; bölüm 4.2, 4.4 ve 4.8). Doz aşımı semptomları, ensefalopati, (konfüzyon, halüsinasyonlar, stupor ve koma dahil bilinç kaybı), miyoklonus, nöbet ve nöromusküler uyarılma şeklindedir.

## 5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

### 5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Diğer beta-laktam antibakteriyeller

ATC kodu: J01DE01

Etki mekanizması:

Sefepim bakteri hücre duvarı sentezini inhibe ederek bakterisid etki gösteren geniş spektrumlu bir antibiyotiktir.

### *Mikrobiyoloji:*

Aminoglikozitlere veya üçüncü kuşak sefalosporinlere direnç gösteren pek çok suş da dahil, gram – pozitif ve gram – negatif bakteriler üzerine etki gösterir. Sefepim pek çok beta-laktamaz tarafından hidrolize oldukça dirençlidir ve kromozom kodlu beta-laktamazlara afinitesi düşüktür. Gram negatif bakteri hücrelerine hızlı penetre olur.

*Esherichia coli* ve *Enterobacter cloacae* kullanılarak yapılan çalışmalarda, sefepim penisiline bağlı protein (PBP) 3'e yüksek afinite ile bağlanmış ve bunu PBP 2 ve daha sonra PBP 1a ve 1b izlemiştir. PBP 2'ye bağlanma diğer parenteral sefalosporinlerden anlamlı oranda yüksek afinite ile gerçekleşir. Bu antibakteriyel aktivitesini artırabilir. Sefepimin PBP 1a ve 1b'ye olan orta dereceli afinitesi muhtemelen genel bakterisid aktivitesine katkıda bulunmaktadır.

Zaman-öldürme analizi (öldürme-eğrileri) ve minimum bakterisid konsantrasyonun (MIC) belirlenmesi ile sefepimin pek çok bakteri türüne karşı bakterisid olduğu gösterilmiştir. Sefepimin MBC/MIC oranı test edilen bütün gram-pozitif ve gram-negatif türlerin izolatlarının %80'inden fazlası için  $\leq 2$  olmuştur. Özellikle *Pseudomonas aeruginosa* izolatları ile aminoglikozidlerle *in vitro* sinerji kanıtlanmıştır.

Sefepimin aşağıda gösterilen organizmaların birçoğuna karşı etkili olduğu gösterilmiştir:

### *Gram-pozitif aeroblar:*

*Staphylococcus aureus* (beta-laktamaz üreten suşlar dahil),

*Staphylococcus epidermidis* (beta-laktamaz üreten suşlar dahil) ve ayrıca

*S. hominis* ve *S. Saprophyticus* dahil diğer stafilokoklar,



*Streptococcus pyogenes* (A grubu streptokoklar),  
*Streptococcus agalactiae* (B grubu streptokoklar),  
*Streptococcus pneumoniae* (orta derecede penisiline dirençli suşlar dahil, MIK 0.1-1 mg/ml arasında),  
diğer beta-hemolitik streptokoklar (C, F, G grupları),  
*S. bovis* (D grubu)  
*Viridans streptococci*.

Not: Enterokokların bir çok suşları, örneğin *Enterococcus faecalis* ve metisiline dirençli stafilokoklar sefepim dahil bir çok sefalosporinlere dirençlidir.

*Gram-negatif aeroblar:*

*Acinetobacter calcoaceticus* (*anitratus*, *lwoffii* alttürleri),  
*Aeromonas hydrophila* *Capnocytophaga* türleri,  
*C. diversus* ve *C. freundii* dahil *Citrobacter* türleri,  
*Campylobacter jejuni*,  
*E. cloacae*, *E. aerogenes*, *E. sakazakü* dahil *Enterobacter* türleri,  
*Escherichia coli*,  
*Gardnerella vaginalis*,  
*Haemophilus ducreyi*,  
*Haemophilus influenzae* (beta-laktamaz üreten suşlar dahil)  
*Haemophilus parainfluenzae*,  
*Hafnia alvei*,  
*K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, *K. ozaenae* dahil *Klebsiella* türleri,  
*Legionella* türleri,  
*Morganella morganii*,  
*Moraxella catarrhalis* (*Branhamella catarrhalis*) (beta-laktamaz üreten suşlar dahil),  
*Neisseria gonorrhoeae* (beta-laktamaz üreten suşlar dahil),  
*Neisseria meningitidis*,  
*Pantoea agglomerans* (*Enterobacter agglomerans* olarak bilinen),  
*P. mirabilis*, *P. Vulgaris* dahil *Proteus* türleri,  
*P. rettgeri*, *P. stuartii* dahil *Providencia* türleri,  
*P. aeruginosa*, *P. putida*, *P. stutzeri* dahil *Pseudomonas* türleri,  
*Salmonella* türleri,  
*S. marcescens*, *S. Liquefaciens* dahil *Serratia* türleri,  
*Shigella* türleri,  
*Yersinia enterocolitica*.

Not: Sefepim *Xanthomonas maltophilia* (*Pseudomonas maltophilia*)'nın birçok suşlarına karşı etkisizdir.

*Anaeroblar:*

*Bacteroides* türleri,  
*Clostridium perfringens*,  
*Fusobacterium* türleri,  
*Mobiluncus* türleri,  
*Peptostreptococcus* türleri,  
*Veillonella* türleri ve  
*Bacteroides melaninogenicus* olarak bilinen *Prevotella melaninogenica* 'ya karşı etkilidir.  
Not: Sefepim *Bacteroides fragilis* ve *Clostridium difficile* 'e karşı etkisizdir. Aminoglikozit antibiyotiklerle sinerji gözlenmiştir.

## 5.2. Farmakokinetik özellikler

### Genel özellikler

AVİPİM'in aktif maddesi olan sefepim hidroklorür, geniş spektrumlu bir sefalosporin antibiyotiktir.

### Yetişkinler

#### Emilim:

30 dakikalık tek İV infüzyonları ya da 500 mg, 1 g ve 2 g'lık İM enjeksiyonları takiben normal yetişkin erkeklerde farklı zamanlarda gözlenen ortalama plazma sefepim konsantrasyonları Tablo 3'te özetlenmiştir.

İM uygulamayı takiben, sefepim tamamen emilir.

TABLO 3. Ortalama Sefepim Plazma Konsantrasyonları (mcg/mL) (sağlıklı Yetişkin erkek vakalarda)

| Sefepim dozu | 0.5 saat | 1 saat | 2 saat | 4 saat | 8 saat | 12 saat |
|--------------|----------|--------|--------|--------|--------|---------|
| 500 mg İV    | 38.2     | 21.6   | 11.6   | 5.0    | 1.4    | 0.2     |
| 1 g İV       | 78.7     | 44.5   | 24.3   | 10.5   | 2.4    | 0.6     |
| 2 g İV       | 163.1    | 85.8   | 44.8   | 19.2   | 3.9    | 1.1     |
| 500 mg İM    | 8.2      | 12.5   | 12.0   | 6.9    | 1.9    | 0.7     |
| 1 g İM       | 14.8     | 25.9   | 26.3   | 16.0   | 4.5    | 1.4     |
| 2 g İM       | 36.1     | 49.9   | 51.3   | 31.5   | 8.7    | 2.3     |

#### Dağılım:

Spesifik dokulardaki ve vücut sıvılarındaki sefepim konsantrasyonları Tablo 4'te gösterilmiştir. Serum proteinlerine bağlanma oranı ortalama %16,4'tür ve serumdaki konsantrasyonundan bağımsızdır.

TABLO 4. Sağlıklı Yetişkin Erkek Vakalarda Farklı Vücut Sıvı (mcg/mL) ve Dokularında (mcg/g) Ortalama Sefepim Konsantrasyonları

| Doku ya da sıvı | Doz (İV) | Dozdan sonra ortalama örnek alma süresi (saat) | Ortalama konsantrasyon |
|-----------------|----------|--|------------------------|
| İdrar           | 500 mg   | 0-4  | 292                    |
|                 | 1 g      | 0-4  | 926                    |
|                 | 2 g      | 0-4  | 3120                   |
| Safra           | 2 g      | 9,4  | 17,8                   |
| Peritoneal sıvı | 2 g      | 4,4  | 18,3                   |
| Blister sıvısı  | 2 g      | 1,5  | 81,4                   |
| Bronş mukozası  | 2 g      | 4,8  | 24,1                   |
| Sputum          | 2 g      | 4,0  | 7,4                    |
| Prostat         | 2 g      | 1,0  | 31,5                   |
| Apandis         | 2 g      | 5,7  | 5,2                    |
| Safra kesesi    | 2 g      | 8,9  | 11,9                   |

#### Biyotransformasyon:

Sefepim N-metilpirolidine metabolize edilir, N-metilpirolidin ise hızla N-okside dönüşür. Uygulanan dozun yaklaşık %85'i değişmeden idrarla atılır; idrarda yüksek konsantrasyonlarda sefepim bulunur. Uygulanan dozun %1'inden daha azı N-metilpirolidin, % 6.8'i N-oksit, % 2.5'i ise sefepimin epimeri şeklinde idrara çıkar.

### Eliminasyon:

Sefepimin ortalama eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 2 saattir ve 250 mg – 2 g'dır. Sağlıklı şahıslarda 9 gün süre ile her 8 saatte uygulanan 2 g intravenöz çözeltilerde vücutta birikme görülmemiştir. Total vücut klerensi ortalama 120 ml/dakika'dır. Sefepimin böbrek klerensi ortalama 110 ml/dakika olup, sefepim esas olarak glomerüler filtrasyon yoluyla başlıca böbreklerden atılır.

### Doğrusallık/Doğrusal Olmayan Durum:

Sefepimin kanda ortalama eliminasyon yarı ömrü doza bağlı bir değişiklik göstermez.

### **Hastalardaki Karakteristik Özellikler**

Pediyatrik hastalar: Sefepimin tek ve çoklu doz farmakokinetiği 2,1 ay ila 11,2 yaş arasında İV infüzyon veya İM enjeksiyon ile 50 mg/kg'lık dozlar uygulanan hastalarda değerlendirilmiştir; çoklu dozlar her 8 ya da 12 saatte bir en az 48 saat süreyle uygulanmıştır.

Çocuklarda tek İV dozu takiben total vücut klerensi ortalama 3,3 ml/dak/kg, ortalama dağılım hacmi 0,3 L/kg ve ortalama eliminasyon yarı ömrü ise 1,7 saattir. Uygulanan dozun %60,4'ü değişmeden idrarla atılır, böbrek klerensi 2,0 ml/dak/kg ile başlıca atılım yoludur.

Çoklu İV dozları takiben, sefepimin ortalama kararlı durum plazma konsantrasyonları ilk dozdan sonrakilere benzer olmuş, yalnızca tekrarlanan dozdan sonra hafif bir birikme görülmüştür.

İnfanthardaki ve çocuklardaki diğer farmakokinetik parametreler dozlama planı ne olursa olsun (her 12 saatte bir ya da her 8 saatte bir) ilk-doz ve kararlı-durum arasında farklı olmamıştır. Ayrıca farklı yaşlardaki hastalar ile erkek ve dişi hastalar arasında hiçbir farmakokinetik fark görülmemiştir.

İM enjeksiyonu takiben kararlı durumda, 68 mcg/mL'lik ortalama pik sefepim plazma konsantrasyonlarına ortalama 45. dakika içinde ulaşılmıştır. Kararlı durumda İM enjeksiyondan sonra ortalama çukur konsantrasyon 8 saatte 6,0 mcg/mL olmuştur. İM enjeksiyondan sonra biyoyararlanım ortalama %82 olmuştur.

Sefepimin serebrospinal sıvıdaki konsantrasyonları plazmadaki oranları ile karşılaştırmalı olarak Tablo 5'te verilmiştir.

TABLO 5. İnfant ve Çocuklarda\* Sefepimin Ortalama Plazma (PL) ve Serebrospinal Sıvı (CSF) Konsantrasyonları ve CSF/PL Oranları

| Numune zamanı (saat) | N | Plazma konsantrasyonu (mcg/mL) | CSF konsantrasyonu (mcg/mL) | Oran CSF/PL |
|----------------------|---|--------------------------------|-----------------------------|-------------|
| 0,5                  | 7 | 67,1 (51,2)                    | 5,7 (7,3)                   | 0,12 (0,14) |
| 1                    | 4 | 44,1 (7,8)                     | 4,3 (1,5)                   | 0,10 (0,04) |
| 2                    | 5 | 23,9 (12,9)                    | 3,6 (2,0)                   | 0,17 (0,09) |
| 4                    | 5 | 11,7 (15,7)                    | 4,2 (1,1)                   | 0,87 (0,56) |
| 8                    | 5 | 4,9 (5,9)                      | 3,3 (2,8)                   | 1,02 (0,64) |

\*Ortalama 2,6 (3,0) yaş, 3,1 ay ila 12 yaş arasındaki hastalar. Merkezi sinir sistemi enfeksiyonundan şüphelenilen hastalar, 5 ila 20 dakika süre İV infüzyon şeklinde her 8 saatte bir 50mg/kg dozunda sefepim ile tedavi edilmiştir. Tek plazma ve CSF numuneleri, sefepim tedavisinin 2. veya 3. gününde infüzyon sonunda tabloda gösterilen numune alma zamanlarında seçilmiş hastalardan toplanmıştır.

Geriyatrik hastalar: 65 yaş ve üzeri sağlıklı gönüllülere tek doz 1 g İV uygulanan sefepimin genç gönüllülere nazaran EAA değeri daha yüksek ve böbrek klerens değeri daha düşüktür. Eğer böbrek fonksiyonları baskılanırsa, yaşlı hastalarda doz ayarı yapılması önerilir (*bnz. Bölüm 4.2 ve 4.4*).

Karaciğer yetmezliği: Sefepimin farmakokinetiği tek doz 1 g alan karaciğer fonksiyonu zayıflamış hastalarda değişmemiştir. Sefepimin farmakokinetiği kistik fibroz hastalarında klinik olarak önemli derecede değişmemiştir. Bu hasta popülasyonlarında AVİPİM dozajını değiştirmek gerekmez.

Böbrek yetmezliği: Değişik derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda yarılanma ömrü uzar, vücut klerensi ile kreatinin klerensi arasında doğrusal bir ilişki vardır. Bu nedenle bu grup hastalarda doz ayarlaması önerilir. Diyaliz tedavisi gereken ciddi böbrek yetmezliği olan hastalarda ortalama yarılanma ömrü, hemodiyaliz için 13 saat ve devamlı ayakta peritoneal diyaliz tedavisi görenler için 19 saattir.

Diğer: Kistik fibrozu olan hastalarda akut pulmoner alevlenmenin tedavisinde sefepim ile klinik iyileşme gözlenmiştir (n=24, ortalama yaş 15, yaş aralığı 5-47). Bu hasta popülasyonunda antibiyotik tedavisi ile bakteriyolojik eradikasyon sağlanamayabilir. Kistik fibrozu olan hastalarda sefepim farmakokinetiğinde klinik açıdan önemli bir değişiklik gözlenmemiştir.

### **Klinik çalışmalar**

*Febril Nötropenideki Hastalar:* Sefepim monoterapisinin febril nötropenili hastalardaki etkililiği ve güvenliliği sefepim monoterapisi (2 g dozunda 8 saatte bir i.v.) ile seftazidim monoterapisini (2 g dozunda 8 saatte bir i.v.) karşılaştıran iki çok-merkezli randomize çalışma ile değerlendirilmiştir. Bu çalışmalar 317 değerlendirilebilir hastayı kapsamaktadır. Değerlendirilebilir hasta popülasyonunun özellikleri Tablo 6'da verilmiştir.

TABLO 6. Değerlendirilebilir Hastaların Demografik Özellikleri (Yalnızca İlk Atak)

|                                      | Sefepim            | Seftazidim         |
|--------------------------------------|--------------------|--------------------|
| Toplam                               | 164                | 153                |
| Ortalama yaş (yıl)                   | 56.0 (18-82 arası) | 55.0 (16-84 arası) |
| Erkek                                | 86 (%52)           | 85 (%56)           |
| Kadın                                | 78 (%48)           | 68 (%44)           |
| Lösemi                               | 65 (%40)           | 52 (%34)           |
| Diğer hematolojik maligniteler       | 43 (%26)           | 36 (%24)           |
| Tümör kitlesi                        | 54 (%33)           | 56 (%37)           |
| Ortalama MSN seyrek (hücre/ $\mu$ L) | 20.0 (0-500 arası) | 20.0 (0-500 arası) |
| Ortalama nötropeni süresi (gün)      | 6.0 (0-39 arası)   | 6.0 (0-32 arası)   |
| Yerleştirilmiş venöz kateter         | 97 (%59)           | 86 (%56)           |
| Profilaktik antibiyotik              | 62 (%38)           | 64 (%42)           |
| Kemik iliği grefti                   | 9 (%5)             | 7 (%5)             |
| Başlangıçta SKB<90 mm Hg             | 7 (%4)             | 2 (%1)             |

MNS= mutlak nötrofil sayısı;

SKB = sistolik kan basıncı

Klinik yanıt oranları Tablo 7’de verilmiştir. Sefepim’in, tüm sonuç ölçekleri için terapötik olarak seftazidim’e eşdeğer olduğu bulundu.

TABLO 7: Febril Nötropenili Hastaların Ampirik Tedaviye Birleştirilmiş Yanıt Oranları

| Sonuç Ölçekleri   | % Yanıt            |                       |
|---|--------------------|-----------------------|
|   | Sefepim<br>(n=164) | Seftazidim<br>(n=153) |
| İlk atak tedavi değişikliği yapılmadan, yeni febril dönem veya enfeksiyon olmadan düzeldi, tedavinin tamamlanması için oral antibiyotik kullanıldı. | 51                 | 55                    |
| İlk atak tedavi değişikliği yapılmadan, yeni febril dönem veya enfeksiyon olmadan düzeldi, tedavi sonrası oral antibiyotik kullanılmadı             | 34                 | 39                    |
| Hayatta kaldı, tedavi modifikasyonuna izin verildi  | 93                 | 97                    |
| İlk atak tedavi modifikasyonu olmaksızın düzeldi ve tedavinin tamamlanması için oral antibiyotik kullanıldı   | 62                 | 67                    |
| İlk atak tedavi modifikasyonu olmaksızın düzeldi ve tedavi sonrası oral antibiyotik kullanılmadı  | 46                 | 51                    |

Sefepim monoterapisinin ciddi enfeksiyon riski olan hastalarda (yakın zamanda kemik iliği nakli yapılmış, başlangıçta hipotansiyonu olan, altta yatan hematolojik malignitesi olan veya ciddi veya uzamış nötropenisi olan hastalar) etkinliğini destekleyecek yeterli bilgi bulunmamaktadır. Septik şoktaki hastalar için veri yoktur.

#### *Cerrahi Profilaksi*

Bu endikasyon 19 yaşın üzerindeki (ortalama yaş 66) kolorektal ameliyat geçiren hastaların katıldığı bir randomize, açık, çok merkezli klinik çalışmaya dayanır. Bu çalışmada ameliyattan önce intravenöz tek doz 2 g Sefepim uygulamasını takiben intravenöz tek doz 500 mg metronidazol (N=307) uygulanmış ve bu uygulama 2 g’lık tek doz intravenöz seftriakson dozu ve bunu takiben metranidazol (N=308) uygulaması ile karşılaştırılabilir bulunmuştur. Doz uygulaması ilk cerrahi insizyondan 0 ila 3 saat önce yapılmıştır. Klinik başarı oranları, ameliyattan sonra 6 hafta boyunca hem ameliyat yerinde hem de intra-abdominal enfeksiyonların oluşmaması bakımından her iki tedavi grubunda da %75 olmuştur (*bkz; bölüm 4.2*).

### **5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri**

#### *Karsinojenez, Mutajenez ve Fertilité Yetersizliği*

Karsinojenik potansiyelini değerlendirmek için hayvanlarda uzun-dönem çalışma yapılmamıştır. *In vitro* ve *in vivo* genotoksikite testleri sefepimin genotoksik olmadığını göstermiştir. Sıçanlarda hiçbir fertilité yetersizliği görülmemiştir.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

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

L-arjinin

Enjeksiyonluk su.

## 6.2. Geçimsizlikler

AVİPİM çözeltileri pek çok beta-laktam antibiyotikler gibi metronidazol, vankomisin, gentamisin, tobramisin sülfat ve netilmisin sülfat çözeltileri ile etkileşebileceğinden karıştırılmamalıdır, çünkü fiziksel ya da kimyasal geçimsizlik söz konusudur. Ancak, eğer AVİPİM ile aynı zamanda tedavi gerekiyorsa, bu antibiyotikler ayrı ayrı uygulanmalıdır.

AVİPİM'in ve başka ilaçların intravenöz yol uygulandığı zaman aynı çözeltide karıştırılmamaları önerilir.

## 6.3. Raf ömrü

24 ay;

Çözelti kullanılacağı zaman hazırlanır.

## 6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

Toz halinde 25°C'nin altındaki oda sıcaklığında ve ışıktan korumak için orijinal ambalajında saklanmalıdır.

Sulandırıldığında 25°C'nin altındaki oda sıcaklığında 24 saat, buzdolabında (2-8 °C'de) 7 gün stabilitesini korur.

## 6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

1 Flakon + çözücü ampul (10 ml steril, apirojen enjeksiyonluk su)

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

### Çözeltilerin Hazırlanması ve Uygulama Şekli:

AVİPİM toz, Tablo 8'de gösterilen seyreltici hacimleri kullanarak hazırlanmalıdır.

TABLO 8 AVİPİM Çözeltilerinin Hazırlanması

|                             | Sulandırılması için eklenecek miktar (ml) | Yaklaşık elde edilecek hacim (ml) | Yaklaşık sefepim konsantrasyonu (mg/ml) |
|-----------------------------|---|-----------------------------------|---|
| İntravenöz 500 mg flakon    | 5   | 5.6                               | 100                                     |
| 1 g flakon                  | 10  | 11.3                              | 100                                     |
| İntramüsküler 500 mg flakon | 1.3                                       | 1.8                               | 280                                     |
| 1 g flakon                  | 2.4                                       | 3.6                               | 280                                     |

## İntravenöz Uygulama

İV uygulama ciddi veya hayatı tehdit eden enfeksiyonlarda, özellikle şok olasılığı olan hastalarda tercih edilir.

AVİPİM direkt İV uygulamada yukarıdaki tabloda gösterilen miktarlarda enjeksiyonluk steril su, %5'lik enjeksiyonluk dekstroz veya % 0.9 sodyum klorür ile çözündürülerek uygulanır. Damara direkt olarak 3 - 5 dakikalık bir süre içerisinde uygulanır ya da uygun bir İV çözelti infüzyonu uygulanan hastalarda uygulama setine enjekte edilir. İV infüzyon için 500 mg ve 1 g'lık AVİPİM flakon, yukarıda gösterildiği şekilde, direkt İV uygulama için olduğu gibi hazırlanmalıdır. Daha sonra elde edilen çözeltinin gerekli miktarı uygun bir İV sıvının bulunduğu bir İV setine aktarılır. Elde edilen çözelti yaklaşık 30 dakikalık bir sürede uygulanmalıdır.

### **İntramüsküler uygulama**

AVİPİM, Tablo 8’de gösterilen hacimlerde steril enjeksiyonluk su, % 0.9 sodyum klorür, %5 enjeksiyonluk dekstroz veya paraben veya benzil alkollü bakteriyostatik enjeksiyonluk su ile çözündürülebilir. Daha sonra derin İM enjeksiyon ile geniş bir kas kütesine (örneğin gluteus maximusun üst dış kadranı) uygulanır. Bir farmakokinetik çalışmada, 1 g’a kadar dozlar (volümler <3,1 mL) tek enjeksiyon yerlerinde uygulanmıştır; maksimum İM doz (2 g/6,2 ml) iki enjeksiyon yerinde uygulanmıştır. Her ne kadar AVİPİM % 0.5 ya da % 1,0 Lidokain hidroklorür ile hazırlanabilirse de, bu genellikle gereksizdir çünkü AVİPİM İM uygulamada çok az ağrı yapar ya da hiç ağrı olmaz.

### **Uygunluk ve Stabilité**

**İntravenöz:** AVİPİM 1 ve 40 mg/mL arasındaki konsantrasyonlarda aşağıdaki İV infüzyon sıvılarından biriyle geçimlidir: % 0.9 Sodyum Klorür Enjeksiyon, % 5 ve % 10 Dekstroz Enjeksiyon, M/6 Sodyum Laktat Enjeksiyon, %5 Dekstroz + %0,9 Sodyum Klorür Enjeksiyon ve Laktatlı Ringer. Bu çözeltiler oda sıcaklığında (20-25°C) 24 saate veya buzdolabında (2-8°C) 7 güne kadar stabildirler.

**İntramüsküler:** AVİPİM gösterildiği şekilde hazırlandığı zaman (Tablo 8) oda sıcaklığında 24 saat ya da buzdolabında 7 gün aşağıdaki seyrelticilerin kullanılması şartıyla stabildir: Steril Enjeksiyonluk Su, %0,9 Sodyum Klorür Enjeksiyon, %5 Dekstroz Enjeksiyon, Parabenli veya Benzil Alkollü Bakteriyostatik Enjeksiyonluk Su ya da %0,5 veya %1 Lidokain hidroklorür.

Not: Parenteral ilaçlarda, uygulamadan önce, görsel olarak partikül madde kontrolü yapılmalı ve eğer partikül madde varsa ilaç kullanılmamalıdır.

Diğer sefalosporinlerde olduğu gibi, AVİPİM toz ve çözeltilinin renginde koyulaşma olabilir, ancak bu durum ilacın potensini etkilemez.

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

### **7. RUHSAT SAHİBİ**

Avis İlaç Sanayii ve Ticaret A.Ş.  
İst. Tuzla Organize Sanayi Bölgesi  
10. Cadde No:8  
Tuzla / İSTANBUL

### **8. RUHSAT NUMARASI**

2015/934

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

08.12.2015

### **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**