

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

OMVELIN® 600 mg infüzyonluk çözelti konsantresi için toz

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir flakon, 600 mg seftarolin fosamile eşdeğer seftarolin fosamil asetik asit solvat monohidrat içerir.

Rekonstitüye edildikten sonra, 1 mL çözelti 30 mg seftarolin fosamil içerir.

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

İnfüzyonluk çözelti konsantresi için toz.

Suluk sarımsı beyaz ila açık sarı renkli toz.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

OMVELIN, erişkinlerde ve 2 aylıktan itibaren çocuklarda aşağıdaki enfeksiyonların tedavisinde endikedir (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.1):

- Komplike deri ve yumuşak doku enfeksiyonları (kDYDE)
- Toplum kökenli pnömoni (TKP)

Antibakteriyel ilaçların uygun kullanımına ilişkin resmi kılavuzlar göz önünde bulundurulmalıdır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Vücut ağırlığı ≥ 33 kg olan erişkinler ve 12 ila < 18 yaşındaki adolesanlar: bkz. Tablo 1.

Tablo: 1 Kreatinin klerensi (KrKl) 50 mL/dk üzerinde olan ve vücut ağırlığı ≥ 33 kg olan erişkinler ve 12 ila < 18 yaşındaki adolesanlarda dozaj

Enfeksiyon	Dozaj	Sıklık	İnfüzyon süresi (dakika)	Tedavi süresi (gün)
kDYDE ^a	600 mg	12 saatte bir	60	5-14

^a Farmakokinetik ve farmakodinamik analizlere dayanarak, seftaroline minimal inhibitör konsantrasyonun (MİK) 2 veya 4 mg /L olduğu *S. aureus*'a bağlı kDYDE tedavisi için önerilen doz rejimi, 2 saatlik infüzyon ile 8 saatte bir 600 mg'dır.

2 aylık ila <12 yaşında olan çocuklar ve vücut ağırlığı < 33 kg olan 12 ila <18 yaşındaki adolesanlar: bkz. Tablo 2. Önerilen tedavi süreleri Tablo 1 ile aynıdır.

Tablo 2: KrKL 50 mL/dk üzerindeki 2 aylık ila <12 yaşında olan çocuklar ve vücut ağırlığı < 33 kg olan 12 ila <18 yaşındaki adolesanlarda dozaj^a

Yaş ve vücut ağırlığı	Dozaj	Sıklık	İnfüzyon süresi (dakika)
≥ 12 yaş ila < 18 yaş ve vücut ağırlığı < 33 kg	12 mg/kg ^b	8 saatte bir	60
≥ 2 yaş ila < 12 yaş	12 mg/kg ^b	8 saatte bir	60
≥ 2 aylık ila < 2 yaş	8 mg/kg	8 saatte bir	60

^a Doz önerisi seftaroline MİK değerinin ≤ 1mg/L olduğu *S.aureus* tedavisi için geçerlidir.

^b 8 saatte bir verilen doz 400 mg'ı aşmamalıdır

Uygulama şekli:

OMVELIN, tüm infüzyon hacimleri (50 mL, 100 mL veya 250 mL) için 60 dakikanın üzerinde veya 120 dakikalık süreyle intravenöz (IV) infüzyon yoluyla uygulanır (bkz. Bölüm 6.6).

Pediyatrik hastalardaki infüzyon hacimleri çocuğun vücut ağırlığına göre değişecektir. Hazırlama ve uygulama sırasında infüzyon çözeltisi konsantrasyonu 12 mg/ml seftarolin fosamil'i aşmamalıdır.

Uygulamadan önce tıbbi ürünün rekonstitüye edilmesi ve seyreltilmesi ile ilgili talimatlar için bkz. Bölüm 6.6.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Tablo 3 ve 4'de gösterildiği gibi, kreatinin klirensi KrKL ≤ 50 ml/dak olduğunda doz ayarlanmalıdır (bkz. Bölüm 5.2). Çocuklar ve adolesanlar için doz önerileri PK modellenmesine dayanmaktadır. Son evre böbrek hastalığı bulunan ve vücut ağırlığı <33 kg olan 12 ila < 18 yaşındaki adolesanlarda ve 2 ila 12 yaşındaki çocuklarda doz ayarlamaları önermek için bilgiler yetersizdir. Orta ya da ağır böbrek yetmezliği ya da son evre böbrek hastalığı bulunan 2 aylık ila <2 yaşındaki çocuklarda doz ayarlamaları önermek için bilgiler yetersizdir.

Tablo 3: Böbrek bozukluğu bulunan (KrKl \leq 50 mL/dk) erişkinler ve vücut ağırlığı \geq 33 kg olan 12 ila $<$ 18 yaşındaki adolesanlarda dozaj (komplike kDYDE ve TKP)

Kreatinin klerensi ^a (mL/dk)	Dozaj rejimi	Sıklık ^c	İnfüzyon süresi (dakika)
> 30 ila ≤ 50	intravenöz olarak 400 mg (60)	8 saatte bir	60
≥ 15 ila ≤ 30	intravenöz olarak 300 mg (60 dakika süreyle)	8 saatte bir	60
Son evre böbrek hastalığı (SEBH), hemodiyaliz dahil ^b	intravenöz olarak 200 mg (60 dakika süreyle)	8 saatte bir	60

^aCockcroft-Gault formülü kullanılarak hesaplanmıştır.

^bOMVELIN hemodiyaliz günlerinde hemodiyaliz sonrasında uygulanmalıdır.

^c Farmakokinetik ve farmakodinamik analizlere dayanarak, seftaroline minimal inhibitör konsantrasyonunun (MİK) 2 veya 4 mg /L olduğu *S. aureus*'a bağlı kDYDE tedavisi için ilgili renal kategoride önerilen doz rejimi, 2 saatlik infüzyon ile 8 saatte uygulanmalıdır (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.1).

Tablo 4: Böbrek bozukluğu bulunan 2 ila $<$ 12 yaşındaki çocuklar ve vücut ağırlığı $<$ 33 kg olan 12 ila $<$ 18 yaşındaki adolesanlarda dozaj

Kreatinin klirensi ^a (mL/dk)	Yaş ve vücut ağırlığı	Dozaj ^{b,c}	Sıklık ^e	İnfüzyon süresi (dakika)
> 30 ila ≤ 50	≥ 12 yaş ila < 18 yaş (33 kg'dan zayıf)	8 mg/kg ^c	8 saatte bir	60
	≥ 2 yaş ila < 12 yaş	8 mg/kg ^c	8 saatte bir	60
≥ 15 ila ≤ 30	> 12 yaş ila < 18 yaş (33 kg'dan zayıf)	6 mg/kg ^d	8 saatte bir	60
	≥ 2 yaş ila < 12 yaş	6 mg/kg ^d	8 saatte bir	60

^a Schwartz formülü kullanılarak hesaplanmıştır

^b Doz KrKL'ye dayanmaktadır. KrKL yakından takip edilmeli ve doz değişen böbrek fonksiyonuna göre ayarlanmalıdır

^c 8 saatte bir uygulanan doz 300 mg'ı aşmamalıdır

^d 8 saatte bir uygulanan doz 200 mg'ı aşmamalıdır

^e Doz önerisi seftarolin MİK değerinin ≤ 1 mg/L olduğu *S.aureus* tedavisi için geçerlidir.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda herhangi bir doz ayarlaması yapılmasına gerek duyulmamaktadır (bkz. Bölüm 5.2).

Pediyatrik popülasyon:

OMVELIN'in 2 aylıktan küçük olanlardaki güvenilirlik ve etkililiği henüz belirlenmemiştir.

Geriatrik popülasyon

Kreatinin klerensi 50 mL/dak'ın üzerinde olan yaşlı hastalar için herhangi bir doz ayarlaması yapılmasına gerek duyulmamaktadır (bkz. Bölüm 5.2).

4.3. Kontrendikasyonlar

OMVELIN aşağıdaki durumlarda kontrendikedir:

- Seftarolin fosamile veya Bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılıkta,
- Sefalosporin sınıfı antimikrobiyallere karşı aşırı duyarlılıkta,
- Diğer herhangi bir beta-laktam tipi antibakteriyel ilaca (örn., penisilinler veya karbapenemler) karşı hızlı ve şiddetli aşırı duyarlılıkta (örn., anafilaktik reaksiyon).

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**Aşırı duyarlılık reaksiyonları**

Ciddi ve nadiren ölümcül aşırı duyarlılık reaksiyonları görülmesi olasıdır (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.8).

Sefalosporinlere, penisilinlere veya diğer beta-laktam tipi antibakteriyellere karşı aşırı duyarlılık öyküsü olan hastalar, aynı zamanda seftarolin fosamile karşı da aşırı duyarlı olabilirler. OMVELIN, sefalosporinlere aşırı duyarlılık öyküsü olan hastalarda kontrendikedir. OMVELIN, diğer herhangi bir beta-laktam tipi antibakteriyel ilaca karşı hızlı ve şiddetli aşırı duyarlılık (örn., anafilaktik reaksiyon) öyküsü olan hastalarda da kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3). OMVELIN, herhangi bir beta laktam tipi antibakteriyel ilaca (penisilinlere veya karbapenemler gibi) karşı ciddi olan ve ciddi olmayan aşırı duyarlılık reaksiyonu öyküsü olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. OMVELIN ile tedavi sırasında, şiddetli alerjik reaksiyon ortaya çıkması halinde, OMVELIN'in kullanımı kesilmeli ve uygun önlemler alınmalıdır.

Clostridium difficile ile ilişkili diyare

Seftarolin fosamil ile antibakteriyel kullanımına bağlı olarak gelişen kolit ve psödomembranöz kolit bildirilmiştir ve kolitlerin şiddeti hafif ila hayatı tehdit edici derece arasında değişmektedir. Bu nedenle seftarolin fosamil uygulanması sırasında veya sonrasında diyare görülen hastalarda, bu tanının göz önünde bulundurulması önemlidir (bkz. bölüm 4.8). Bu gibi durumlarda, seftarolin fosamil ile tedavinin kesilmesi ve *Clostridium difficile* için spesifik tedavi ile birlikte destekleyici önlemlerin uygulanması düşünülmelidir.

Duyarlı olmayan organizmalar

OMVELIN ile tedavi sırasında veya tedaviyi takiben süperenfeksiyonlar ortaya çıkabilir.

Önceden nöbet bozukluğu mevcut olan hastalar

Toksikoloji çalışmalarında, insan seftarolin C_{maks} düzeylerinin 7-25 katında nöbetler görülmüştür (bkz. Bölüm 5.3). Önceden nöbet bozukluğu mevcut olan hastalarda seftarolin fosamil ile gerçekleştirilen klinik çalışma deneyimi son derece sınırlıdır. Bu nedenle, OMVELIN bu hasta popülasyonunda dikkatli kullanılmalıdır.

Direkt antiglobülin testi (Coombs testi) serokonversiyon ve potansiyel hemolitik anemi riski Sefalosporinler ile tedavi sırasında pozitif direkt antiglobülin testi (DAGT) gelişimi söz konusu olabilir. Seftarolin fosamil alan hastalarda DAGT serokonversiyonu insidansı, her 12 saatte bir uygulama (12 saatte bir 60 dakikada uygulanan 600 mg) yapılan beş birleştirilmiş pilot çalışmada % 11.2 ve hastaların her 8 saatte bir (8 saatte bir 120 dakikada uygulanan 600 mg) seftarolin fosamil aldıkları bir çalışmada %32.3 olmuştur (bkz. Bölüm 4.8). Klinik çalışmalarda, tedavi sırasında pozitif DAGT gelişen hastalarda hemolizin ortaya çıkışına dair herhangi bir bulgu gözlenmemiştir. Bununla birlikte, OMVELIN dahil olmak üzere, sefalosporin tedavisiyle ilişkili olarak hemolitik anemi görülme olasılığı göz ardı edilmemelidir. OMVELIN ile tedavi sırasında veya sonrasında anemi görülen hastalar bu olasılık açısından incelenmelidir.

Klinik verilerin kısıtlılıkları

Seftarolin ile TKP tedavisinde şu hasta gruplarında herhangi bir deneyim bulunmamaktadır: ağır derecede sepsisin/septik şokun ortaya çıktığı hastalar, immün yetmezliği olan hastalar, PORT Risk V Sınıfı altta yatan ciddi derecede akciğer hastalığı olan hastalar ve/veya hastaneye geldiğinde ventilasyon gerektiren TKP'si olan hastalar, metisiline dirençli *S. aureus* kaynaklı TKP'si olan hastalar ya da yoğun bakım gerektiren hastalar. Bu hastalar tedavi edilirken dikkatli olunması önerilmektedir.

Seftarolin ile kDYDE tedavisinde şu hasta gruplarında herhangi bir deneyim bulunmamaktadır: ağır derecede sepsisin/septik şokun ortaya çıktığı hastalar, immün yetmezliği olan hastalar, nekrotizan fasiiti, perirektal apsesi olan hastalar ve üçüncü derece ve geniş ölçüde yanığı bulunan hastalar. Diyabetik ayak enfeksiyonu olan hastaların tedavisi ile ilgili deneyim sınırlıdır. Bu hastalar tedavi edilirken dikkatli olunması önerilmektedir.

MİK > 1 mg/L olan; *S. aureus*'un neden olduğu kDYDE tedavisinde seftarolin kullanımı için sınırlı klinik çalışma verisi bulunmaktadır. Tablo 1 ve 3'te gösterilen OMVELİN dozları; seftarolin MİK değeri 2 veya 4 mg/L olan *S. aureus*'un neden olduğu kDYDE tedavisinde farmakokinetik-farmakodinamik modelleme ve simülasyona dayanmaktadır (bkz. Bölüm 4.2 ve 5.1). OMVELİN seftarolin MİK değerinin > 4 mg/L olduğu durumlarda *S. Aureus*'un neden olduğu kDYDE tedavisinde kullanılmamalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Seftarolin fosamil ile herhangi bir klinik ilaç-ilaç etkileşim çalışması yapılmamıştır. Seftarolin ya da seftarolin fosamilin *in vitro* ortamda CYP450 enzimlerinin inhibitörü ya da indükleyicileri olmamalarından dolayı, CYP450 enzimleri ile metabolize olan tıbbi ürünlerle etkileşim potansiyellerinin düşük olması beklenmektedir. Seftarolin ya da seftarolin fosamil, *in vitro* koşullarda CYP450 enzimleri ile metabolize olmazlar; bu nedenle eşzamanlı olarak uygulanan CYP450 indükleyicilerinin veya inhibitörlerinin seftarolinin farmakokinetikini etkilemesi olası değildir.

Seftarolin *in vitro* koşullarda renal alım taşıyıcılarının (OCT2, OAT1 ve OAT3) substratı ya da inhibitörü değildir. Bu nedenle, seftarolinin bu taşıyıcıların substratı veya inhibitörü olan tıbbi ürünler (örn., probenesid) ile etkileşmesi beklenmemektedir.

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 kullanımı yönünden bir öneri bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi

Seftarolin fosamilin gebe kadınlarda kullanımına ilişkin veri bulunmamaktadır ya da mevcut veriler sınırlıdır. Sıçanlar ve tavşanlar üzerinde yapılan hayvan çalışmaları terapötik konsantrasyonlara benzer maruziyetlerde üreme toksisitesi yönünden zararlı etkiler göstermemiştir. Sıçanlarda gebelik ve laktasyon süresince uygulamayı takiben, fetal ağırlıkta küçük değişiklikler ve organogenez sırasında seftarolin fosamil uygulandığında interparietal kemikte ossifikasyon gecikmesi gözlenmiş olsa da, yavrunun doğum ağırlığı ya da büyümesi üzerinde herhangi bir etki gözlenmemiştir (bkz. Bölüm 5.3).

Koruyucu önlem olarak, annenin klinik durumu OMVELIN'in antibakteriyel profiline sahip bir antibiyotik ile tedavi edilmesini gerektirmediği sürece, OMVELIN'in gebelik döneminde kullanılmasından kaçınılması tercih edilmelidir.

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).

Laktasyon dönemi

Seftarolin fosamilin ya da seftarolinin insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Yeni doğan/ infant için risk dışlanamaz. Tedavinin anne için faydası göz önünde bulundurularak, emzirmenin kesilmesi ya da OMVELIN tedavisinin kesilmesi/tedaviden kaçınılması yönünde karar verilmelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Seftarolin fosamilin insan fertilitesi üzerindeki etkilerini değerlendirmek üzere herhangi bir çalışma gerçekleştirilmemiştir. Seftarolin fosamil ile hayvanlar üzerinde gerçekleştirilen çalışmalarda, fertilité ile ilgili zararlı etkiler gözlenmemiştir (bkz. Bölüm 5.3).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

OMVELIN'in araç ve makine kullanma yeteneği üzerindeki etkilerini belirlemek üzere herhangi bir çalışma gerçekleştirilmemiştir. Sersemlik ortaya çıkabilir ve bu durumun araç ve makine kullanma yeteneği üzerinde etkisi olabilir (bkz. Bölüm 4.8).

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profili özeti

OMVELIN ile tedavi edilen yaklaşık 3242 hastanın \geq %3'ünde ortaya çıkan en yaygın advers reaksiyonlar; diyare, baş ağrısı, bulantı ve kaşıntı olup, bu reaksiyonların şiddeti genellikle hafif veya orta derecede olmuştur. *Clostridium difficile* ile ilişkili diyare ve ciddi aşırı duyarlılık reaksiyonları da oluşabilir.

Advers reaksiyonların listesi

OMVELIN ile gerçekleştirilen klinik çalışmalar sırasında ve pazarlama sonrası deneyimlerde aşağıda yer alan advers reaksiyonlar tespit edilmiştir. Advers reaksiyonlar, sistem organ sınıfına ve sıklıklarına göre listelenmektedir. Şu terimler ve sıklık dereceleri kullanılmıştır: Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1000$); bilinmiyor (eldeki verilerle tahmin edilemiyor).

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Yaygın olmayan: *Clostridium difficile* koliti (bkz. Bölüm 4.4)

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Anemi, lökopeni, nötropeni, trombositopeni, protrombin zamanında (PT) uzama, aktive parsiyel tromboplastin zamanında (aPTT) uzama, uluslararası normalleştirilmiş oranda (INR) artış

Seyrek: Agranülositoz

Bilinmiyor: Eozinofili

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın: Döküntü, pirürit

Yaygın olmayan: Anafilaksi (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4), aşırı duyarlılık (örn., ürtiker, dudak ve yüzde şişme) (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4)

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı, sersemlik

Vasküler hastalıklar

Yaygın: Flebit

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Diyare, bulantı, kusma, abdominal ağrı

Hepato-bilier hastalıklar

Yaygın: Transaminazlarda artış

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Yaygın olmayan: Kan kreatinin düzeyinde artış

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları

Yaygın: Pireksi, infüzyon bölgesi reaksiyonları (eritem, flebit, ağrı)

Araştırmalar

Çok yaygın: Pozitif Coombs Direkt Testi (bkz. Bölüm 4.4)

Seçilmiş advers reaksiyonların tanımı

Döküntü

Döküntü, kDYDE ile ilgili olarak 12 saatte bir seftarolin fosamil uygulaması yapılan (12 saatte bir 60 dakikada uygulanan 600 mg) birleştirilmiş Faz III çalışmalarda ve kDYDE ile ilgili olarak 8 saatte bir uygulama yapılan (8 saatte bir 120 dakikada uygulanan 600 mg) çalışmada yaygın bir sıklıkta gözlenmiştir. Bununla birlikte, 8 saatte bir seftarolin fosamil alan Asyalı hastalardan oluşan alt-grupta döküntü sıklığı oldukça yaygın (%18.5)

bulunmuştur.

Pediyatrik popülasyon

Çocuklardaki güvenilirlik değerlendirmesi, OMVELIN alan, kDYDE ya da TKP bulunan, yaşları 2 ay ila 17 yaş arasında değişen 227 pediyatrik hastanın katıldığı 2 çalışmadan elde edilen güvenilirlik verilerine dayanmaktadır. Genelde, bu 227 çocuktaki güvenilirlik profili erişkin popülasyonda gözlenene benzer olmuştur.

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

Elde edilen sınırlı veriler, önerilen OMVELIN dozlarından daha yüksek OMVELIN dozu kullanan hastalarda gözlenen advers reaksiyonlar ile önerilen dozlarda OMVELIN kullanan hastalarda gözlenen advers reaksiyonların benzer olduğunu göstermiştir. Orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda rölatif olarak doz aşımı görülebilir. Doz aşımı tedavisinde standart tıbbi uygulamalar takip edilmelidir.

Seftarolin, hemodiyaliz ile vücuttan uzaklaştırılabilmektedir; dört saatlik diyaliz süresince verilen bir dozun yaklaşık %74'ü diyalizatta toplanmıştır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Sistemik kullanılan antibakteriyeller, diğer beta-laktam antibakteriyeller, diğer sefalosporinler ve penemler

ATC kodu: J01DI02

OMVELIN uygulandıktan sonra vücutta oluşan aktif kısım seftarolindir.

Etki mekanizması:

İn vitro çalışmalar, seftarolinin bakterisidal olduğunu ve metisiline dirençli *Staphylococcus aureus*'ta (MRSA) ve penisiline duyarlı olmayan *Streptococcus pneumoniae*'de (PNSP) bakteri hücre duvarı sentezini inhibe ettiğini göstermiştir. Bu etki seftarolinin söz konusu organizmalarda bulunan değişikliğe uğramış penisilin bağlayan proteinlere (PBP'ler) afinitesinden ileri gelmektedir. Bunun sonucu olarak, bu organizmaların bir bölümüne karşı seftarolinin minimum inhibitör konsantrasyonu (MİK), duyarlı olduğu aralık içinde test edilmiştir (bkz. Direnç bölümü).

Direnç

Seftarolin, TEM, SHV veya CTX-M familyalarından genişletilmiş spektrumlu beta-laktamazlar (GSBL'ler), serin karbapenemazlar (KPC gibi), sınıf B metallo-beta-laktamazlar veya sınıf C (AmpC) sefalosporinazlar üreten *Enterobacteriaceae* suşlarına karşı etkili değildir. Bu enzimleri eksprese eden ve bu nedenle seftaroline dirençli olan organizmalar, ülkeler arasında ve ülke dahilindeki sağlık merkezleri arasında çok değişken oranlarda

görülebilmektedir. Eğer duyarlılık testi sonuçları belli olmadan seftarolin tedavisi başlatılıyorsa, bu enzimleri eksprese eden organizmalarla karşılaşma riskine dair bölgesel bilgiler göz önünde bulundurulmalıdır. Dirence ayrıca, bakteriyel geçirmezlik ya da ilacın dışa akışını sağlayan pompa mekanizmaları da aracılık edebilir. Tek bir bakteriyel izolatta bu mekanizmaların biri ya da birkaçı bir arada bulunabilir.

Diğer antibakteriyel ilaçlarla etkileşim

In vitro çalışmalarda seftarolinin yaygın olarak kullanılan diğer antibakteriyel ilaçlarla (örn., amikasin, azitromisin, aztreonam, daptomisin, levofloksasin, linezolid, meropenem, tigesiklin ve vankomisin) kombinasyon halinde kullanılması ile ilgili herhangi bir antagonizma gösterilmemiştir.

Duyarlılık testi sınır değerleri

Duyarlılık testi için Avrupa Komitesi Antimikrobiyal Duyarlılık Testi (EUCAST) sınır değerleri aşağıda yer almaktadır:

Organizmalar	MİK sınır değerleri (mg/L)	
	Duyarlı ($\leq S$)	Dirençli ($R >$)
<i>Staphylococcus aureus</i>	1 ¹	>2 ²
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0.25	0.25
<i>Streptococcus</i> A, B, C, G Grupları	Not ³	Not ³
<i>Haemophilus influenzae</i>	0.03	0.03
<i>Enterobacteriaceae</i>	0.5	0.5

Notlar:

1. Yetişkinlerde ve adolesanlarda (12 yaş ve 33 kg üstü) 1 saatlik infüzyon ile 12 saatte bir seftarolin uygulaması referans alınmıştır (bkz. Bölüm 4.2).
Not:MİK > 1 mg/L için *S. aureus*'a bağlı olarak TKP tedavisinde seftarolin kullanımı için herhangi bir klinik araştırma verisi yoktur
2. kDYDE tedavisinde yetişkinlerde ve adolesanlarda (12 yaş ve 33 kg üstü) 8 saatte bir, 2 saatlik infüzyon uygulaması referans alınmıştır (bkz. Bölüm 4.2). *S. aureus* için seftarolin MİK ≥ 4 mg/L değeri nadirdir. PK-PD analizleri, yetişkinler ve adolesanlarda (12 yaş ve 33 kg üstü) seftarolin MİK değerinin 4 mg/L olduğu *S. aureus*'a bağlı kDYDE tedavisinde 8 saatte bir 2 saatlik infüzyonla tedavi edilebileceğine işaret etmektedir.
3. Duyarlılık, benzilpenisiline duyarlılık anlamına gelmektedir.

Diğer beta laktam antimikrobiyal ilaçlarda olduğu gibi, dozlama aralığında enfekte eden organizmanın MİK üzerindeki zaman yüzdesinin (%T > MİK), seftarolinin etkililiği ile en iyi korelasyon gösteren parametre olduğu gösterilmiştir.

Spesifik patojenlere karşı klinik etkililik

Klinik çalışmalarda etkililik, *in vitro* koşullarda seftaroline duyarlı olan ve her bir endikasyon altında listelenen patojenlere karşı gösterilmiştir.

Komplike deri ve yumuşak doku enfeksiyonları (kDYDE)

Gram-pozitif mikroorganizmalar

- *Staphylococcus aureus* (metisiline dirençli suşlar dahil)
- *Streptococcus pyogenes*
- *Streptococcus agalactiae*
- *Streptococcus anginosus* grubu (*S. anginosus*, *S. intermedius* ve *S. constellatus* dahildir)

- *Streptococcus dysgalactiae*

Gram-negatif mikroorganizmalar

- *Escherichia coli*
- *Klebsiella pneumoniae*
- *Klebsiella oxytoca*
- *Morganella morganii*

Toplum kökenli pnömoni (TKP)

Çalışmalara MRSA kaynaklı herhangi bir TKP vakası dahil edilmemiştir. Mevcut klinik veriler, *S. pneumoniae*'nin penisiline duyarlı olmayan suşlarına karşı etkililiği kanıtlayamamıştır.

Gram-pozitif mikroorganizmalar

- *Streptococcus pneumoniae*
- *Staphylococcus aureus* (sadece metisiline duyarlı suşlar)

Gram-negatif mikroorganizmalar

- *Escherichia coli*
- *Haemophilus influenzae*
- *Haemophilus parainfluenzae*
- *Klebsiella pneumoniae*

İlgili diğer patojenlere karşı antibakteriyel aktivite

In vitro çalışmalar sonradan edinilmiş direnç mekanizmaları gelişmediği takdirde, seftaroline duyarlı olacağını düşündürmekle birlikte aşağıda listelenen patojenlere karşı klinik etkililik gösterilmemiştir.

Anaerobik mikroorganizmalar

Gram-pozitif mikroorganizmalar

- *Peptostreptococcus* türleri

Gram-negatif mikroorganizmalar

- *Fusobacterium* türleri

In vitro veriler, aşağıdaki patojen türlerinin seftaroline duyarlı olmadığını göstermiştir:

- *Chlamydophila* türleri
- *Legionella* türleri
- *Mycoplasma* türleri
- *Proteus* türleri
- *Pseudomonas aeruginosa*

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel Özellikler

Emilim:

Seftarolinin Cmaks ve EAA değerleri, 50 ila 1000 mg tek doz aralığında yaklaşık olarak doz ile orantısal şekilde artış göstermektedir. Böbrek fonksiyonları normal olan sağlıklı

erişkinlerde 14 gün süreyle her 12 saatte bir 60 dakika süreyle uygulanan 600 mg'lık çoklu intravenöz infüzyondan sonra kayda değer seftarolin birikimi gözlenmemiştir.

Dağılım:

Seftarolinin plazma proteinlerine bağlanması düşüktür (yaklaşık %20) ve seftarolin eritrositlerin içine dağılmaz. Radyoaktif olarak işaretlenmiş seftarolin fosamilin tek 600 mg intravenöz dozu uygulandıktan sonra, sağlıklı erişkin erkeklerde seftarolinin medyan kararlı durum dağılım hacmi 20.3 litre olmuştur ve bu değer ekstraselüler sıvı hacmine benzerdir.

Biyotransformasyon:

Seftarolin fosamil (ön ilaç) plazmada fosfataz enzimleri tarafından aktif seftaroline dönüştürülür ve intravenöz infüzyon sırasında plazmada ön ilacın konsantrasyonları ölçülebilir düzeydedir. Seftarolinin beta laktam halkası hidrolize uğrayarak mikrobiyolojik olarak aktif olmayan, açık halkalı metabolit, seftarolin M-1 oluşur. Sağlıklı bireylerde seftarolin fosamilin tek 600 mg intravenöz infüzyonunu takiben ortalama plazma seftarolin M-1'in seftarolin EAA'sına oranı yaklaşık %20-30'dur.

Havuzlanmış insan karaciğer mikrozomlarında, seftarolinin metabolik döngüsü düşüktür, bu da seftarolinin hepatik CYP450 enzimleri tarafından metabolize olmadığını göstermektedir.

Eliminasyon:

Seftarolin başlıca böbrekler tarafından elimine edilir. Seftarolinin renal klerensi, böbrekteki glomerüler filtrasyon hızına yaklaşık olarak eşittir veya biraz daha düşüktür. *In vitro* taşıyıcı çalışmaları, aktif sekresyonunun, seftarolinin renal eliminasyonuna katkı sağlamadığını göstermiştir.

Seftarolinin sağlıklı erişkinlerdeki ortalama terminal eliminasyon yarı-ömrü yaklaşık 2.5 saattir.

Sağlıklı erişkin erkeklere radyoaktif olarak işaretlenmiş seftarolin fosamilin tek 600 mg intravenöz dozu uygulandıktan sonra radyoaktivitenin yaklaşık %88'i idrarda ve %6'sı feçeste tespit edilmiştir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği:

KrKL \leq 50 ml/dak olan erişkinler, adolesanlar ve çocuklarda doz ayarlamaları gereklidir (bkz. Bölüm 4.2.)

Son evre böbrek hastalığı bulunan ve vücut ağırlığı < 33 kg olan 12 ila <18 yaşındaki adolesanlarda ve son evre böbrek hastalıklı 2 ila < 12 yaşındaki çocuklarda doz ayarlamaları önermek için için bilgiler yetersizdir. Orta ya da ağır böbrek yetmezliği ya da son evre böbrek hastalığı bulunan < 2 yaşındaki çocuklarda doz ayarlamaları önermek için bilgiler yetersizdir

Karaciğer yetmezliği:

Seftarolinin farmakokinetiği, karaciğer yetmezliği olan hastalarda henüz belirlenmemiştir. Seftarolin anlamlı düzeyde hepatik metabolizasyona uğramadığından, seftarolinin sistemik klerensinin karaciğer yetmezliğinden önemli düzeyde etkilenmesi beklenmemektedir. Bu nedenle, karaciğer yetmezliği olan hastalarda herhangi bir doz ayarlaması yapılması önerilmemektedir.

Geriyatrik hastalarda

Seftarolin fosamilin tek 600 mg intravenöz dozunun uygulanmasından sonra, seftarolinin farmakokinetiği sağlıklı yaşlı bireyler (\geq 65 yaş) ve sağlıklı genç erişkin bireyler (18-45 yaş)

arasında benzer olmuştur. Yaşlılarda EAA0-∞ değerinde, esasen böbrek fonksiyonlarındaki yaşla ilişkili değişikliklere bağlanan %33'lük bir artış görülmüştür. Kreatinin klerensi 50 mL/dak'ın üzerinde olan yaşlı hastalarda OMVELIN için herhangi bir doz ayarlaması yapılmasına gerek duyulmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

2 aylık ila < 12 yaşındaki çocuklarda ve vücut ağırlığı < 33 kg olan 12 ila <18 yaşındaki adolesanlarda doz ayarlamaları gereklidir (bkz. Bölüm 4.2). OMVELIN'in < 2 aylık olan çocuklardaki güvenilirlik ve etkililiği belirlenmemiştir.

Cinsiyet:

Seftarolinin farmakokinetiği, erkekler ve kadınlar arasında benzerdir. Cinsiyete göre herhangi bir doz ayarlaması yapılması gerekli değildir.

5.3. Klinik öncesi güvenilirlik verileri

Hem maymun hem de sıçanlarda görülen toksisitenin başlıca hedef organı böbrektir. Histopatolojik bulgular arasında pigment birikimi ve tübüler epitel inflamasyon yer almaktadır. Renal değişiklikler geri dönüşümlü değildir; ancak 4 haftalık iyileşme dönemi sonrasında şiddetleri azalmıştır.

Gerek sıçan gerekse maymunlarda tekli ve çoklu doz çalışmaları sırasında nispeten yüksek maruziyetlerde konvülsiyonlar gözlenmiştir (günde iki kez 600 mg uygulandığında tahmini seftarolin Cmaks düzeyinin ≥ 7 kat maruziyette).

Sıçan ve maymunlarda görülen diğer önemli toksikolojik bulgular mesane ve dalaktaki histopatolojik değişikliklerdir.

Genetik toksikoloji

Bir *in vitro* kromozomal anomali analizinde seftarolin fosamil ve seftarolin, klastojenik etki göstermiştir. Bununla birlikte Ames, fare lenfoma ve programlanmamış DNA sentezi analizinde herhangi bir mutajenik aktivite bulgusu görülmemiştir. Aynı zamanda sıçan ve farelerdeki *in vivo* mikronükleus testleri negatif sonuç vermiştir. Karsinogenesis çalışmaları gerçekleştirilmemiştir.

Üreme toksikolojisi

Genel olarak, sıçanlarda gözlenen klinik maruziyetin 5 katına kadarki dozlarda fertilité veya postnatal gelişim üzerinde herhangi bir advers etki gözlenmemiştir. Seftarolin organogenez sırasında uygulandığında, klinik olarak gözlemlenen değerlerin altındaki maruziyetlerde fetal ağırlıkta küçük değişiklikler ve interparietal kemikte ossifikasyon gecikmesi gözlenmiştir. Bununla birlikte, seftarolinin gebelik ve laktasyon sırasında uygulanması durumunda, yavru ağırlığı ya da yavrunun gelişmesi üzerinde herhangi bir etkisi olmamıştır. Gebe tavşanlara seftarolin uygulanması, klinik olarak gözlemlenen değerlere benzer maruziyetlerde, tavşan fetüslerinde görülen yaygın bir iskeletsel değişiklik olan açılı hyoid kemik kenarlarında açılanmanın fetal insidansında artış ile sonuçlanmıştır.

Juvenil toksisite

Meme emen sıçanlara doğumdan sonra 7 ila 20 gün arasında uygulanan intravenöz seftarolin fosamil bolus dozu, pediyatrik hastalara kıyasla yaklaşık 2 kat fazla plazma maruziyetlerinde iyi tolere edilmiştir. Doğumdan sonra 50 gün altındaki kontroller de dahil olmak üzere tüm gruplarda renal kortikal kistler gözlenmiştir. Kistler böbreğin küçük bir bölümünü içermiş ve böbrek fonksiyonu ya da üriner parametrelerde anlamlı değişiklikler olmadan ortaya

çıkmiştir. Bu nedenle bu bulgular advers etki olarak kabul edilmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

L-arginin

6.2. Geçimsizlikler

Bu tıbbi ürün, Bölüm 6.6'da belirtilenler dışında başka tıbbi ürünler ile karıştırılmamalıdır.

6.3. Raf ömrü

Kuru toz: 36 ay

Rekonstitüsyondan sonra:

Rekonstitüye edilen flakon derhal kullanılmalıdır.

Seyreltikten sonra:

Bölüm 6.6'da listelenen seyrelticiler ile hazırlanan intravenöz çözelti, hazırlanmasını takip eden 6 saat içerisinde uygulanmalıdır. 2-8°C'de 24 saate kadar kullanım için kimyasal ve fiziksel stabilitesi gösterilmiştir. Seyreltilmiş ürün, buzdolabından oda sıcaklığına çıkartıldığında 6 saat içerisinde kullanılmalıdır.

Mikrobiyolojik açıdan bakıldığında, tıbbi ürün derhal kullanılmalıdır. Hemen kullanılmadığı takdirde, kullanım için saklama süreleri ve kullanım öncesi koşullar kullanıcının sorumluluğu altındadır ve normalde, rekonstitüsyon/seyreltme işlemleri kontrollü ve valide edilmiş aseptik koşullar altında gerçekleştirilmediği sürece, bu süre 2-8°C'de 24 saatten daha uzun olmamalıdır.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

30°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

Işıktan korumak için orijinal ambalajında saklayınız.

Rekonstitüye edilen ve seyreltilen tıbbi ürünün saklama koşulları için bkz. Bölüm 6.3.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Kauçuk (halobütül) tıpa ve flip-off kapaklı alüminyum conta ile kapatılan 20 mL cam flakon (Tip 1).

Bu tıbbi ürün 10 flakonluk ambalajlarda temin edilmektedir.

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

Toz, enjeksiyonluk su ile rekonstitüye edilmelidir ve elde edilen konsantrat, kullanılmadan hemen önce seyreltilmelidir. Rekonstitüye edilen çözelti, herhangi bir partikül içermeyen, soluk sarı renkli bir çözeltilidir.

Çözeltinin hazırlanması ve uygulanması esnasında standart aseptik teknikler kullanılmalıdır.

OMVELIN tozu, 20 mL steril enjeksiyonluk su ile rekonstitüye edilmelidir. Elde edilen çözelti, 9 mg/mL sodyum klorür (%0.9) enjeksiyonluk çözeltisi, 50 mg/mL dekstroz (%5) enjeksiyonluk çözeltisi, 4.5 mg/mL sodyum klorür ve 25 mg/mL dekstroz enjeksiyonluk çözeltileri (%0.45 sodyum klorür ve %2.5 dekstroz) ya da Ringer's laktat çözeltisi içeren bir infüzyon torbasına ya da şişesine aktarılmadan önce çalkalanmalıdır. Hastalara uygulanması gerekli hacim miktarına dayalı olarak, infüzyonu hazırlamak için 250 mL'lik, 100 mL'lik veya 50 mL'lik bir infüzyon torbası kullanılabilir. Rekonstitüsyona başlama ve intravenöz infüzyonun hazırlanmasının tamamlanması arasında geçen toplam süre 30 dakikayı aşmamalıdır.

Pediyatrik hastalar için infüzyon hacimleri çocuğun ağırlığına göre değişecektir. Hazırlama ve uygulama sırasında infüzyon çözeltisi konsantrasyonu 12 mg/ml seftarolin fosamili aşmamalıdır.

Her bir flakon sadece tek kullanımlıktır.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik"lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

AstraZeneca İlaç San. ve Tic. Ltd. Şti.

Büyükdere Cad. Yapı Kredi Plaza B Blok Kat: 3-4 Levent - İstanbul

Tel: (0 212) 317 23 00

Faks: (0 212) 317 24 05

8. RUHSAT NUMARASI

2016/200

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 01.03.2016

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ