

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

PRİMASEF 1 g I.M./I.V. Enjektabl Toz İçeren Flakon

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir flakon 1000 mg sulbaktama eşdeğer miktarda sulbaktam sodyum ve 1000 mg sefoperazona eşdeğer miktarda sefoperazon sodyum içerir.

Yardımcı madde(ler):

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

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

PRİMASEF, teflon kaplı tıpalı flip off alüminyum başlıklı renksiz flakon içerisinde beyaz tozdur.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

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

- Solunum yolları enfeksiyonları (üst ve alt)
- İdrar yolu enfeksiyonları (üst ve alt)
- Peritonit, kolesistit, kolanjit ve diğer karın boşluğu enfeksiyonları
- Septisemi
- Menenjit
- Cilt ve yumuşak doku enfeksiyonları
- Kemik ve eklem enfeksiyonları
- Enflamatuvar pelvik hastalık, endometrit, gonore ve diğer genital yol enfeksiyonları.

Enfeksiyonların çoğu geniş etki spektrumundan ötürü tek başına PRİMASEF ile yeterli şekilde tedavi edilebilir. Bununla beraber, kombine tedavi endikasyonu mevcutsa, PRİMASEF diğer antibiyotiklerle beraber kullanılabilir. Şayet birlikte bir aminoglikozid kullanılacaksa (bkz. Bölüm 6.2 Geçimsizlikler / Aminoglikozidler), tedavi süresince renal fonksiyonlar kontrol edilmelidir (bkz. Bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli / Renal fonksiyon bozukluğunda kullanım).

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji:

Sulbaktamın tavsiye edilen günlük maksimum dozu 4 g'dır.

Uygulama sıklığı ve süresi:

Doktor tarafından başka şekilde tavsiye edilmediği takdirde: PRİMASEF'in mutad yetişkin günlük dozu aşağıdaki tablodaki gibidir ve 12 saatlik aralarla eşit bölünmüş dozlar halinde (sabah ve akşam ½ - 1 flakon PRİMASEF 1 g) uygulanır.

Ticari Adı	Eşdeğer dozu (g) Sefoperazon+ sulbaktam	Total doz (g)	Seyreltici hacmi (ml)	Maksimum nihai konsantrasyon (mg/ml)
PRİMASEF 1 g IM/IV Enjektabl Toz İçeren Flakon	1.0 + 1.0	2.0	8	125 + 125

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

Uygulama şekli:

Damar veya kas içine uygulanır.

Yapılan çalışmalarda PRİMASEF'in ml'de 10 mg sefoperazon ve 5 mg sulbaktamdan ml'de 250 mg sefoperazon ve 125 mg sulbaktama kadar olan değişik konsantrasyonlarında; enjeksiyonluk su, % 5 dekstroz, izotonik tuzlu su, % 0.225 tuzlu su içinde % 5 dekstroz, izotonik tuzlu su içinde % 5 dekstroz mayileri ile geçimli olduğu gösterilmiştir.

Intravenöz uygulama

Aralıklı enfüzyonda, her PRİMASEF flakonu, (tabloda gösterilen) uygun miktar % 5 dekstroz / sudaki solüsyonu, % 0.9 sodyum klorür enjeksiyonu veya enjeksiyonluk steril su ile sulandırıldıktan sonra ve 20 ml'ye aynı solüsyonla seyreltildikten sonra 15 ila 60 dakikalık bir sürede uygulanır.

Laktatlı Ringer solüsyonu intravenöz infüzyon için uygun bir araçtır fakat ilk sulandırma için uygun değildir (bkz. Bölüm 6.2 Geçimsizlikler/ Laktatlı Ringer solüsyonu ve Bölüm 6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler/ Laktatlı Ringer solüsyonunun kullanılması).

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

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

İntramusküler uygulama

% 2'lik lidokain hidroklorür intramusküler uygulama için elverişli bir araçtır fakat ilk sulandırma için uygun değildir (bkz. Bölüm 6.2 Geçimsizlikler / Lidokain). Sulandırma için enjeksiyonluk steril su kullanılmalıdır. 250 mg/ml veya daha fazla bir sefoperazon konsantrasyonu için steril su ve takiben % 2 lidokain ile sonuçta yaklaşık % 0.5 lidokain solüsyonu elde edecek şekilde iki aşamalı seyreltme gereklidir (bkz. Bölüm 6.2 Geçimsizlikler).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri.

Pediyatrik popülasyon:

PRİMASEF'in çocuklarda günlük mutad dozu aşağıdaki tablodaki gibidir:

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

Uygulama 6 veya 12 saatlik aralarla eşit bölünmüş dozlar halinde yapılır. Ciddi veya inatçı enfeksiyonlarda bu dozlar günde 160 mg/kg'a kadar 1:1 oranında (sefoperazon aktivitesi olarak 80 mg/kg/gün) yükseltilebilir. Dozlar 2 - 4 eşit doza bölünerek uygulanır (bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri - Çocuklarda kullanım ve Bölüm 5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri - Pediyatrik kullanım).

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

Geriyatrik popülasyon:

Bkz. Bölüm 5.2 Farmakokinetik özellikler.

4.3. Kontrendikasyonlar

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

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Aşırı duyarlılık

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

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

Karaciğer Fonksiyon Bozukluğunda Kullanım

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

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

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

Böbrek fonksiyon bozukluğunda kullanım

Renal fonksiyonları belirgin azalma gösteren (kreatinin klerensi 30 ml/dak'dan az) hastalarda azalan sulbaktam klerensini kompanse etmek için PRİMASEF dozu ayarlanmalıdır.

Kreatinin klerensi 15-30 ml/dak arasında olan hastalar 12 saatte bir maksimum 1 g sulbaktam dozu almalıdırlar (bu hastalarda maksimum günlük sulbaktam dozu 2 g'dır). Kreatinin klerensi 15 ml/dak'dan az olan hastalarda 12 saatte bir maksimum 500 mg sulbaktam (günde maksimum 1 g sulbaktam) dozu alınmalıdır. Şiddetli enfeksiyonlarda ayrıca ilave sefoperazon uygulaması gerekebilir.

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

Genel

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

Diğer antibiyotiklerle de olduğu gibi, uzun süre PRİMASEF uygulanması esnasında, duyarlı olmayan organizmaların aşırı üremesi görülebilir. Tedavi süresince hastalar dikkatle gözlenmelidir. Diğer güçlü sistemik ajanlarda olduğu gibi, uzun süreli tedaviler sırasında renal, hepatik ve hemotopoetik sistemler dahil, organ sistem disfonksiyonu için

periyodik kontroller yapılması tavsiye edilir. Bu, bilhassa yeni doğmuşlar ve özellikle prematüre doğanlar ve diğer bebeklerde önemlidir.

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

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

Bebeklerde kullanım

PRİMASEF bebeklerde etkili olarak kullanılmıştır. Prematüre bebekler ve yeni doğanlarda yoğun bir şekilde incelenmemiştir. Bundan dolayı prematüre ve yeni doğan bebeklerin tedavisinde muhtemel yararlar ve potansiyel riskler iyice tartılarak karar verilmelidir (bkz. Bölüm 5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri).

Sefoperazon bilirubini, plazma proteinine bağlanma yerlerinden ayırmaz.

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

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Alkol

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

İlaç ile laboratuvar testleri arasında etkileşme

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin hiç bir klinik etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyona ilişkin hiç bir klinik etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye:

Gebelik kategorisi: B

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

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

Gebelik dönemi

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

Laktasyon dönemi

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

Üreme yeteneği/Fertilite

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

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

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

4.8. İstenmeyen etkiler

PRİMASEF genellikle iyi tolere edilir. Yan etkilerin çoğunluğu hafif veya orta şiddette olup tedavi devam ederken tolere edilmişlerdir. Yaklaşık 2500 hastadaki karşılaştırmalı ve karşılaştırmaz klinik çalışma verilerine göre şunlar gözlenmiştir:

İstenmeyen etkiler aşağıdaki kategorilere göre listelenmiştir:

Çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$), yaygın olmayan ($\geq 1/1000$ ila $< 1/100$), seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1000$), çok seyrek ($< 1/10.000$) ve bilinmiyor (mevcut olan verilere göre sıklık tahmini yapılamayan) şeklindedir.

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Bilinmiyor: Psödomembranöz kolit

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın: Eozinofili, hipoprotrombinemi

Yaygın olmayan: Nötropeni (uzun süreli uygulama ile ilişkili ve geriye dönüşümlüdür), trombositopeni

Bilinmiyor: Lökopeni

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Anafilaktoid reaksiyon (řok dahil)

Sinir sistemi hastalıkları

Seyrek: Baş ağrısı

Vasküler hastalıkları

Bilinmiyor: Vaskülit, hipotansiyon

Gastrointestinal hastalıkları

Yaygın: Diyare

Yaygın olmayan: Bulantı, kusma

Diğer antibiyotiklerde olduğu gibi, PRIMASEF ile en sık gözlenen yan etkiler gastrointestinaldir.

Hepato-biliyer hastalıkları

Bilinmiyor: Sarılık

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın olmayan: Makulopapüler deri döküntüleri

Seyrek: Ürtiker

Bilinmiyor: Toksik epidermal nekroliz, Stevens-Johnson sendromu, kaşıntı

Diğer bütün penisilinler ve sefalosporinlerde olduğu gibi aşırı duyarlılık bildirilmiştir. Bu reaksiyonlar daha çok anamnezinde alerji bulunan ve özellikle penisiline karşı alerjisi olan hastalarda görülmüştür.

Böbrek ve idrar hastalıkları

Bilinmiyor: Hematuri

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları

Yaygın olmayan: Ateř, kateter infüzyon bölgesinde flebit

Seyrek: Titreme, enjeksiyon yerinde ağrı

PRİMASEF, intramusküler uygulamadan sonra iyi tolere edilir. İntramusküler uygulamanın ardından bazı hastalarda geçici ağrı gözlenebilir.

Arařtırmalar

Yaygın: Alanin aminotransferazda artış, aspartat aminotransferazda artış, alkalın fosfatazda artış, bilirubinde artış, pozitif direkt Coombs testi

Yaygın olmayan: Hematokritte azalma, hemoglobinde azalma, nötrofil sayısında azalma

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

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

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapotik grubu: Sefalosporin (3. kuşak) + Beta-laktamaz inhibitörü
ATC Kodu: J01DD62

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

Sulbaktamın dirençli organizmalar tarafından penisilinlerin ve sefalosporinlerin tahrip edilmesini önleyici gücü, dirençli suşlar kullanılarak bütünlüğünü koruyan organizmalarda yapılan çalışmalarda kanıtlanmıştır. Bu çalışmalarda sulbaktam, penisilin ve sefalosporinlerle belirgin sinerji göstermiştir. Sulbaktam, bazı penisilin bağlayıcı proteinlerle de bağlandığı için, duyarlı suşlar PRİMASEF'e tek başına sefoperazondan daha duyarlı hale getirilmiştir.

Sulbaktam ve sefoperazon bileşimi sefoperazona duyarlı olan bütün organizmalara etkilidir.

Buna ilaveten, aşağıdakiler başta olmak üzere çok çeşitli organizmalara karşı sinerjistik aktivite gösterir (bileşimin minimum inhibitör konsantrasyonları (MIC) her komponentinkinden 4 kez daha azdır):

Haemophilus influenzae
Bacteroides türleri
Staphylococcus türleri
Acinetobacter calcoaceticus
Enterobacter aerogenes
Escherichia coli
Proteus mirabilis
Klebsiella pneumoniae
Morganella morganii
Citrobacter freundii
Enterobacter cloacae
Citrobacter diversus
PRİMASEF, klinik olarak önemli çok çeşitli organizmalara *in vitro* olarak aktiftir.

Gram pozitif organizmalar

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

Gram negatif organizmalar

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

Anaerobik Organizmalar:

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

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

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

5.2. Farmakokinetik özellikler

Emilim:

Geçerli değil.

Dağılım:

Serum konsantrasyonlarının uygulanan dozla orantılı olduğu gösterilmiştir. Bu değerler, tek başlarına verildiklerinde bu maddeler için daha önce yayınlanan değerlerle uyumludur.

1 g PRİMASEF'in (1 g sulbaktam, 1 g sefoperazon) 5 dakika boyunca IV uygulamasından sonra sulbaktam ve sefoperazon ortalama doruk konsantrasyonları sırasıyla 130.2 ve 236.8 mcg/ml'dir. Bu, sefoperazona kıyasla (V_d : 10.2 11.3 L) sulbaktamın (V_d : 18.0 27.6 L) daha geniş dağılım hacmini aksettirmektedir.

Hem sulbaktam hem de sefoperazon safra, safra kesesi, deri, apandis, fallop tüpleri, overler, uterus ve diğerleri dahil olmak üzere çeşitli doku ve sıvılara çok iyi dağılır.

Biyotransformasyon:

Mevcut değil.

Eliminasyon:

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

PRİMASEF olarak beraberce kullanıldığında sulbaktam ve sefoperazon arasında hiç bir farmakokinetik ilaç etkileşim belirtisi bulunmamaktadır.

Çok dozlu uygulamalardan sonra PRİMASEF'in her iki bileşiğinin farmakokinetiğinde anlamlı değişiklik bildirilmemiş ve her 8 ila 12 saatte bir sıklıkla verildiğinde birikim gözlenmemiştir.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Mevcut değil.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Karaciğer fonksiyon bozukluğunda kullanım

Bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Böbrek fonksiyon bozukluğunda kullanım

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

Yaşlılarda kullanım

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

Çocuklarda Kullanım:

Pediyatrideki çalışmalar, sulperazon bileşiklerinin farmakokinetiğinde yetişkin değerlerine kıyasla anlamlı bir değişiklik göstermemiştir. Çocuklarda ortalama yarı ömür sulbaktam için 0.91 ile 1.42 saat ve sefoperazon için 1.44 ile 1.88 saat arasındadır.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Pediyatride kullanım

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

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Yardımcı madde içermez.

6.2. Geçimsizlikler

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

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

Lidokain: Bu karışımın geçimsiz olduğu gösterildiğinden başlangıç sulandırması için % 2'lik lidokain hidroklorürden kaçınılmalıdır. Fakat enjeksiyonluk su ile ilk sulandırmayı müteakip % 2'lik lidokain hidroklorür ile tekrar dilüe edilecek şekilde iki basamaklı sulandırma tatbik edilir ise elde edilen karışım stabildir (bkz. Bölüm 6.6 Beşeri tıbbi ürünlerden arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler / Laktatlı Ringer solüsyonu).

6.3. Raf ömrü

24 ay

Sulandırıldıktan sonra 24 saat içinde kullanılmalıdır.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

PRİMASEF enjektabl flakon kuru toz halinde çocukların ulaşamayacağı yerlerde, 25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

Sulandırıldıktan sonra 25°C'nin altındaki oda sıcaklığında 24 saat boyunca saklanabilir.

6.5. Ambalaj niteliği ve içeriği

Ürünün ambalajında; teflon kaplı tıpalı, flip off alüminyum başlıklı renksiz Tip III camdan yapılmış içinde 1000 mg sulbaktama eşdeğer miktarda sulbaktam sodyum ve 1000 mg sefoperazona eşdeğer miktarda sefoperazon sodyum enjeksiyonluk toz içeren 1 flakon + 1 eritici ampul (8 cc).

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

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

Kullanıma hazırlama talimatı:

Sulandırma:

PRİMASEF 1 g IM/IV Enjektabl Toz İçeren Flakon;

Total doz (g)	Sefoperazon + sulbaktam eşdeğer dozu (g)	Seyreltici hacmi	Maksimum son konsantrasyon (mg/ml)
2.0	1.0 + 1.0	8.0	125+125

Yapılan çalışmalarda PRİMASEF’in ml’de 10 mg sefoperazon ve 5 mg sulbaktamdan ml’de 250 mg sefoperazon ve 125 mg sulbaktama kadar olan değişik konsantrasyonlarında: enjeksiyonluk su; % 5 dekstroz; normal salin, % 0.225 salin içinde %5 dekstroz; normal salin içinde % 5 dekstroz ile geçimli olduğu gösterilmiştir.

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

Lidokain: Sulandırma için steril enjeksiyonluk su kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 6.2 Geçimsizlikler / Lidokain). 250 mg/ml veya daha yüksek sefoperazon konsantrasyonu için, ml'sinde 250 mg sefoperazon ve 125 mg sulbaktam içeren yaklaşık % 0.5'lik lidokain HCl solüsyonu oluşturmak üzere steril enjeksiyonluk su ile dilüsyonu takiben (bkz. yukarıdaki tablo) % 2'lik lidokain ile seyreltilerek yapılan iki basamaklı bir dilüsyon gereklidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Mustafa Nevzat İlaç Sanayii A.Ş.

Prof. Dr. Bülent Tarcan Sok., Pak İş Merkezi No: 5/1

34349 Gayrettepe/İstanbul

Tel: 0 (212) 337 38 00

Fax: 0 (212) 337 38 01

8. RUHSAT NUMARA(LARI)

172/94

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ
İlk ruhsatlandırma tarihi: 07.02.1995
Ruhsat yenileme tarihi: 29.11.2010

10. KÜB'ÜN YENİLEME TARİHİ
12.06.2015