

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

PRİMASEF 500 mg IM/IV enjeksiyonluk toz içeren flakon
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir flakon 500 mg sulbaktama eşdeğer miktarda sulbaktam sodyum ve 500 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) enjeksiyonluk toz içeren flakon.

PRİMASEF, teflon kaplı tıpalı flip off alüminyum başlıklı renksiz flakon içerisinde beyaz ya da beyazımsı 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), tedavi süresince renal fonksiyonlar kontrol edilmelidir (bkz. Bölüm 4.2).

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Doktor tarafından başka şekilde tavsiye edilmediği takdirde: PRİMASEF'in mutad yetişkin günlük dozu aşağıdaki tablodaki gibidir ve 12 saatlik aralarla eşit bölünmüş dozlar halinde (sabah ve akşam 1 – 2 flakon PRİMASEF 500 mg) uygulanır.

| Ticari Adı | Eşdeğer dozu (g) Sefoperazon+ sulbaktam | Total doz (g) | Seyreltici hacmi (ml) | Maksimum nihai konsantrasyon (mg/ml) |
|--|---|------------------|-----------------------------|--|
| PRİMASEF 500 mg IM/IV enjeksiyonluk toz içeren flakon | 0.5 + 0.5 | 1.0 | 4 | 125 + 125 |

Şiddetli veya inatçı enfeksiyonlarda günlük total PRİMASEF dozu 8 g'a kadar 1:1 oranında (4 g sefoperazon aktivitesi gibi) veya 12 g'a kadar 2:1 oranında (8 g sefoperazon aktivitesi gibi) yükseltilebilir. 1:1 oranında alan hastalara gerekirse daha fazla sefoperazon ayrı olarak verilebilir.

Sulbaktamın tavsiye edilen günlük maksimum dozu 4 g'dır.

Uygulama şekli:

Damar veya kas içine uygulanır.

Yapılan çalışmalarda 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 ve Bölüm 6.6).

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.

Intramusküler uygulama

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

kullanılmalıdır. 250 mg/ml veya daha fazla bir sefoperazon konsantrasyonu için steril su ve takiben % 2 lidokain ile sonuçta yaklaşık % 0.5 lidokain solüsyonu elde edecek şekilde iki aşamalı seyreltme gereklidir (bkz. Bölüm 6.2).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Karaciğer yetmezliği:

Bkz. Bölüm 4.4..

Böbrek yetmezliği:

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

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

Pediyatrik popülasyon:

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 |
| 2:1 | 60-30 | 40-20 | 20-10 |

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

Yeni doğan Bebeklerde Kullanım

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

Geriyatrik popülasyon:

Bkz. Bölüm 5.2.

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 entübasyon dahil hava yollarına müdahale gerektiği şekilde uygulanmalıdır.

Karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda kullanım

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

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

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

Böbrek fonksiyon bozukluğunda kullanım

Renal fonksiyonları belirgin azalma gösteren (kreatinin 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 bağırsak florasının baskılanmasına bağlanmıştır. Bu riske maruz kalanlar arasında yeterli beslenemeyen, malabsorbsiyon durumu gösteren (örn: kistik fibrozis) 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 hematopoetik sistemler dahil, organ ve sistem disfonksiyonu için periyodik kontroller yapılması tavsiye edilir. Bu, bilhassa yenidoğanlar, 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 fatal 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 anamnez 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).

Sefoperazon bilirubini, plazma proteinine bağlanma yerlerinden ayırmaz.

PRİMASEF, her dozunda 67.35 mg sodyum ihtiva eder. Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Kombinasyon tedavisi

PRİMASEF, geniş etki spektrumu sebebiyle birçok enfeksiyonu tek başına tek başına tedavi edebilir. Ancak PRİMASEF diğer antibiyotikler ile de eş zamanlı kullanılabilir.

Eğer aminoglikozidler ile birlikte kullanılacaksa (bkz Bölüm 6.2); renal fonksiyonlar tedavi boyunca izlenmelidir. (bkz. Bölüm 4.2)

Alkol

Sefoperazon tedavisi süresince ve son dozdan 5 gün sonrasına kadar alkol alan kişilerde kızarma, terleme, baş ağrısı, taşikardi ile karakterize bir reaksiyon bildirilmiştir. Buna benzer reaksiyonlar diğer bazı sefalosporinler ile de bildirilmiştir. 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 yanıtıcı pozitif reaksiyon görülebilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin hiçbir klinik etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyona ilişkin hiçbir klinik etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: B

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda ve doğum kontrolü (kontrasepsiyon) uygulayanlarda ilacın 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.

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

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 fertilitte bozukluğuna dair hiçbir kanıt göstermemektedir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

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

4.8. İstenmeyen etkiler

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

İstenmeyen etkilerin sıklık sıralaması; çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$), yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$), seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$), çok seyrek ($< 1/10.000$) ve bilinmiyor (mevcut olan verilere göre sıklık tahmini yapılamayan) şeklindedir.

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Lökopeni*, nötropeni*, pozitif direct Coombs testi*, hematokritte azalma*, hemoglobinde azalma*,trombositopeni*,

Yaygın: Eozinofili*

Yaygın olmayan: Nötrofil sayısında azalma

Bilinmiyor: Hipoprotrombinemi

Bağışıklık sistemi hastalıkları

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

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Baş ağrısı

Vasküler hastalıklar

Bilinmiyor: Vaskülit, hipotansiyon

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Diyare, bulantı, kusma

Bilinmiyor: Psödomembranöz kolit

Hepato-biliyer hastalıklar

Çok yaygın: Alanin aminotransferazda artış*, aspartate aminotransferazda artış*, aklalin fosfatazda artış*

Yaygın: Bilirubinde artış*

Bilinmiyor: Sarılık

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın olmayan: Kaşıntı, ürtiker

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

Böbrek ve idrar hastalıkları

Bilinmiyor: Hematüri

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

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

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

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

** Ölüm vakaları bildirilmiştir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (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 toksitesisi üzerine sınırlı bilgi mevcuttur. İlacın aşırı doz kullanımında, temel olarak ilaç ile ilgili yan etkilerin uzantısı olan belirtiler meydana getireceği beklenmektedir. Beta laktam antibiyotiklerin beyin omurilik sıvısında yüksek konsantrasyonda bulunmasının, nöbet dahil olmak üzere nörolojik etkilere yol açabileceği gerçeği göz önünde tutulmalıdır. Sulbaktam ve sefoperazonun her ikisi de dolaşımdan hemodiyaliz ile uzaklaştırıldığından, doz aşımı böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda meydana gelirse, bu prosedürler ilacın vücuttan eliminasyonunu kolaylaştırabilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

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

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

Sefoperazon sodyum kristal yalnız parenteral kullanıma mahsus, yarı sentetik geniş spektrumlu bir sefalosporin antibiyotığıdır. Beher gramı 34 mg (1.5 mEq) sodyum ihtiva eder. Sefoperazon suda kolay çözünen beyaz kristal bir tozdur.

Etki mekanizması

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

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

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

Haemophilus influenzae

Bacteroides türleri

Staphylococcus türleri

Acinetobacter calcoaceticus

Enterobacter aerogenes

Escherichia coli

Proteus mirabilis

Klebsiella pneumoniae

Morganella morganii

Citrobacter freundii

Enterobacter cloacae

Citrobacter diversus

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 diğeri bütün suşları
Streptococcus faecalis'in (enterococcus) birçok suşları

Gram negatif organizmalar

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

Anaerobik Organizmalar:

Gram negatif basiller (*Bacteriodes fragilis*, diğeri *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.

2 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.

1.5 g PRİMASEF (0.5 g sulbaktam ve 1 g sefoperazon) IM uygulamasından sonraki 15 dakika ile 2 saat arasında sulbaktam ve sefoperazon doruk konsantrasyonları görülmüştür. Ortalama doruk serum konsantrasyonları sulbaktam ve sefoperazon için sırasıyla 19.0 ve 64.2 mikrogram/ml' dir.

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 bilgi yoktur.

Eliminasyon:

PRİMASEF ile verilen sulbaktam dozunun takriben % 84'ü 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 hiçbir 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.

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

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

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

Erkek ve dişi farelerde intravenöz uygulamadan sonra DL₅₀ sırasıyla 6900 mg/kg ve 7400 mg/kg'dır; intraperitoneal uygulamadan sonra DL₅₀ hem dişi hem erkek farelerde 6000 mg/kg'dan fazla olmuştur. Beagle cinsi dişi köpeklerde intravenöz uygulamadan sonra DL₅₀ 2000 mg/kg olmuştur.

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, spermatogenezde 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 geriye dönüşümlü idi. Bununla beraber bu çalışmalar, sıçanlarda çoğalma fonksiyonlarının müteakip gelişmesini değerlendirmemiştir. Bu bulguların insanlarla olan ilgisi bilinmemektedir.

Yeni doğmuş sıçanlara bir ay süreyle 300 + 300 mg/kg/gün PRİMASEF subkutan olarak verilen gruplarda, testis ağırlığında azalma ve olgunlaşmamış tubüller görülmüştür. Sıçan yavrularında testis olgunluğu derecesinde büyük bireysel değişiklikler bulunması ve kontrol gruplarında da olgunlaşmamış testisler bulunduğu için, bunun test ilacı ile ilişkisi olup olmadığı belli değildir. Ortalama yetişkin dozunun 10 mislini aşan dozlarda, yavru köpeklerde bu bulgulara rastlanmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Yardımcı madde yoktur.

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) 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).

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).

6.3. Raf ömrü

24 ay

Sulandırıldıktan sonra 24 saat içinde kullanılmalıdır.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

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 500 mg sulbaktama eşdeğer miktarda sulbaktam sodyum ve 500 mg sefoperazona eşdeğer miktarda sefoperazon sodyum enjeksiyonluk toz içeren 1 flakon + 1 eritici ampul (4 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 500 mg IM/IV enjeksiyonluk toz içeren flakon;

| Total doz (g) | Sefoperazon + sulbaktam eşdeğer dozu (g) | Seyreltici hacmi | Maksimum son konsantrasyon (mg/ml) |
|---------------|--|------------------|------------------------------------|
| 1.0 | 0.5 + 0.5 | 4.0 | 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). 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). 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.
İş Kuleleri, Levent Mah., Meltem Sok.
No: 10 Kule: 2 Kat: 24

4. Levent, Beşiktaş, İstanbul
Tel: 0212 337 38 00

8. RUHSAT NUMARASI
172/93

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ
İlk ruhsatlandırma tarihi: 07.03.1995
Ruhsat yenileme tarihi: 29.11.2010

10. KÜB'ÜN YENİLEME TARİHİ

-