KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

VANSEF 250 mg IM enjeksiyonluk çözelti hazırlamak için toz ve çözücü

Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİMİ

Etkin madde:

Flakon;

Her flakonda 250 mg sefazolin (sodyum olarak) bulunur.

Ampul (2 mL);

Her çözücü ampul, %0,5 lidokain hidroklorür çözeltisi içerir.

Yardımcı maddeler:

Sodyum hidroksit (pH ayarı için k.m. kullanılır)
Yardımcı maddeler için 6.1' e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORMU

Enjeksiyonluk çözelti tozu ve çözücüsü

Enjeksiyonluk çözelti tozu, beyaz ya da sarımsı renkte tozdur.

Çözücü (%0,5'lik lidokain hidroklorür çözeltisi), renksiz, kokusuz berrak çözeltidir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLERİ

4.1. Terapötik endikasyonlar

VANSEF, duyarlı mikroorganizmaların yol açtığı aşağıdaki enfeksiyonların tedavisinde endikedir :

- Solunum yolu enfeksiyonları
- İdrar yolu enfeksiyonları
- Deri ve yumuşak doku enfeksiyonları
- Safra yolu enfeksiyonları
- Kemik ve eklem enfeksiyonları

- Genital enfeksiyonlar
- Septisemi
- Endokardit
- Perioperatif profilaksi

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Dozaj ve uygulama yolu, hastanın yaşı ve vücut ağırlığı, enfeksiyonun türü ve enfeksiyona yol açan organizmanın duyarlılığı göz önüne alınarak belirlenmelidir.

Erişkinler

Enfeksiyonun türü	**Doz**	**Uygulama sıklığı**
Orta-ağır enfeksiyonlar	500 mg – 1 gram	6 – 8 saatte bir
Duyarlı Gram-pozitif kokların yol açtığı hafif enfeksiyonlar	250 mg – 500 mg	8 saatte bir
Akut, komplikasyonsuz idrar yolu enfeksiyonları	1 gram	12 saatte bir
Pnömokoksik pnömoni	500 mg	12 saatte bir
Ağır, hayatı tehdit eden enfeksiyonlar (endokardit, septisemi gibi)*	1 gram – 1,5 gram	6 saatte bir

*Nadir durumlarda günde 12 grama kadar kullanılmıştır.

Perioperatif profilaktik kullanım

Kontaminasyonlu ya da kontaminasyon riski bulunan cerrahi girişimlerde, postoperatif enfeksiyonları önlemek için aşağıdaki dozlar önerilir:

a) Ameliyat başlamadan ½-1 saat önce intravenöz ya da intramüsküler yoldan 1 gram uygulanır.

b) Uzun süreli cerrahi girişimlerde (örneğin 2 saat ya da daha uzun) ameliyat sırasında intravenöz ya da intramüsküler yoldan 500 mg – 1 gram uygulanır (uygulama cerrahi girişimin süresine göre ayarlanır).

c) Ameliyattan sonra 24 saat süreyle her 6-8 saatte bir intravenöz ya da intramüsküler yoldan 500 mg – 1 gram uygulanır.

Preoperatif dozun ameliyat başlangıcından tam ½ -1 saat önce verilmesi dokularda ve serumda ilk cerrahi insizyonun yapıldığı anda yeterli antibiyotik düzeylerinin sağlanması açısından önemlidir.

Ayrıca VANSEF gerekirse enfektif mikroorganizmalara en çok maruz kalınacak anlarda yeterli antibiyotik düzeyi sağlamak için ameliyat sırasında da uygun aralıklarla uygulanabilir.

Açık kalp ameliyatı ve protez takılması gibi enfeksiyon oluşmasının ciddi bir sorun yaratabileceği cerrahi girişimlerde, profilaktik tedaviye operasyondan sonra 3-5 gün boyunca devam edilebilir.

Uygulama şekli

VANSEF, rekonstitüsyondan sonra intramüsküler, intravenöz enjeksiyon veya intravenöz infüzyon şeklinde kullanılabilir.

İntravenöz enjeksiyon veya intravenöz infüzyon için VANSEF'in çözücü ampul olarak enjeksiyonluk su içeren IM/IV formları kullanılmalıdır.

VANSEF'in %0,5 Lidokain hidroklorür kullanılarak hazırlanan çözeltileri asla intravenöz yoldan uygulanmamalıdır.

Parenteral solüsyonun hazırlanması ve uygulama:

Parenteral yoldan kullanılacak ilaçlar, rekonstitüsyondan sonra iyice çalkalanmalı ve uygulanmadan önce gözle incelenerek partikül içermediğinden emin olunmalıdır. Hazırlanan çözeltide partikül bulunuyorsa kullanılmamalıdır.

VANSEF, aşağıda belirtildiği şekilde hazırlandığında oda sıcaklığında 6 saat, buzdolabında (2-8ºC) 48 saat süreyle stabilitesini korur.

Hazırlanan çözeltinin rengi, etkisinde herhangi bir değişiklik olmaksızın, açık sarıdan sarıya kadar değişiklik gösterebilir.

- İntramüsküler uygulama

VANSEF 250 mg IM flakon, intramüsküler enjeksiyon amacıyla hazırlanırken, ambalajında bulunan 2 mL %0,5 lidokain hidroklorür solüsyonu ya da 2 mL enjeksiyonluk su içinde çözülmelidir. Hazırlanan çözelti büyük bir kas kitlesi (örn.: gluteal bölge) içine enjekte edilmelidir.

İntramüsküler uygulama, yalnızca intravenöz uygulamanın zor olduğu hallerde kullanılmalı ve aşağıdaki uyarılar göz önünde bulundurulmalıdır:

- İntramüsküler tedavinin süresi mümkün olduğunca kısa tutulmalıdır. Aynı bölgeye enjeksiyon tekrarından kaçınılmalıdır. Düşük kilolu bebeklerde, yenidoğanlarda, süt çocuklarında veya çocuklarda, tekrarlayan enjeksiyonlardan kaçınılmalıdır.
- Sinirlerin geçtiği bölgelere enjeksiyon yapılmamalıdır.
- Enjektör iğnesinin batırılmasının şiddetli ağrıya neden olması veya enjektöre kan gelmesi halinde iğne hemen geri çekilmeli ve enjeksiyon farklı bir bölgeye uygulanmalıdır.
- İntramüsküler enjeksiyon için hazırlanan solüsyonlar, intravenöz enjeksiyonda kullanılmamalıdır.
- İntramüsküler enjeksiyon, enjeksiyon bölgesinde ağrıya veya endürasyona neden olabilir.

▪ İntravenöz uygulama

Lidokain hidroklorür kullanılarak hazırlanan çözeltiler asla intravenöz yoldan kullanılmamalıdır.

İntravenöz dozlar vasküler ağrı veya tromboflebite neden olabildiğinden, bu tür komplikasyonları önlemek amacıyla enjeksiyon hızı mümkün olduğunca yavaş tutulmalı, rekonstitüsyona, enjeksiyon bölgesinin seçimine ve uygun enjeksiyon tekniğinin kullanılmasına özen gösterilmelidir.

- İntravenöz enjeksiyon

VANSEF 250 mg IM/IV flakon, intravenöz uygulama amacıyla hazırlanırken, en az 2 mL enjeksiyonluk su, %0,9 sodyum klorür solüsyonu ya da %5 dekstroz solüsyonu içinde eritilmelidir. Hazırlanan çözelti, doğrudan ven içine ya da parenteral sıvı tedavisi gören hastalarda lateks tüp aracılığıyla yavaş olarak (3-5 dakika) enjekte edilebilir.

- İntravenöz infüzyon

VANSEF 250 mg IM/IV flakon, intravenöz enjeksiyon bölümünde belirtildiği şekilde hazırlandıktan sonra, aşağıdaki solüsyonlardan herhangi biri ile 50-100 mL'lik bir hacimde seyreltilerek aralıklı ya da sürekli infüzyon şeklinde uygulanabilir:

%0,9 sodyum klorür
%5 dekstroz laktatlı ringer
%5-10 dekstroz solüsyonu
%5 dekstroz + %0,9 sodyum klorür

%5 dekstroz + %0,45 sodyum klorür
%5 dekstroz + %0,2 sodyum klorür
Laktatlı ringer
Ringer solüsyonu
%5 sodyum bikarbonat solüsyonu

Özel popülasyona ilişkin ek bilgiler :

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği olan hastalarda, enfeksiyonun ağırlığına uygun ilk yükleme dozundan sonra aşağıda belirtildiği şekilde dozaj ayarlanabilir. Kreatinin klerensi 55 mL/dakika ya da daha yüksek veya serum kreatinini 1,5 mg/dL ya da daha az olan hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur. Kreatinin klerensi 35-54 mL/dakika ya da serum kreatinini 1,6-3,0 mg/dL olan hastalara da tam doz uygulanabilir, ancak dozlar en az 8 saatlik aralıklarla uygulanmalıdır. Kreatinin klerensi 11-34 mL/dakika ya da serum kreatinini 3,1-4,5 mg/dL olan hastalara, normal dozun yarısı 12 saatte bir verilmelidir. Kreatinin klerensi 10 mL/dakika ya da daha düşük olanlarda veya serum kreatinini 4,6 mg/dL ya da daha yüksek olan hastalara, normal dozun yarısı 18-24 saatlik aralarla verilmelidir.

Karaciğer yetmezliği:

Tedavi sırasında karaciğerle ilgili yan etkiler görülürse ilaca devam edilmemelidir.

Pediyatrik popülasyon:

Çocuklarda hafif ve orta şiddetteki enfeksiyonların çoğunda günde toplam 25-50 mg/kg'lık doz etkilidir. Bu doz üç ya da dört eşit doza bölünerek uygulanır. Ağır enfeksiyonlarda günlük toplam doz 100 mg/kg'a yükseltilebilir.

Prematürler ve bir aylıktan küçük bebeklerde etkinliği ve güvenilirliği henüz gösterilmediğinden, bu hastalarda kullanılması önerilmez.

Pediyatrik hastalarda aşağıdaki dozaj tablolarından yaralanılabilir.

25 mg/kg/gün

Vücut ağırlığı	8 saatte bir ortalama doz	6 saatte bir ortalama doz
4,5 kg	40 mg	30 mg
9,0 kg	75 mg	55 mg
13,6 kg	115 mg	85 mg
18,1 kg	150 mg	115 mg
22,7 kg	190 mg	140 mg

50 mg/kg/gün

Vücut ağırlığı	8 saatte bir ortalama doz	6 saatte bir ortalama doz
4,5 kg	75 mg	55 mg
9,0 kg	150 mg	110 mg
13,6 kg	225 mg	170 mg
18,1 kg	300 mg	225 mg
22,7 kg	375 mg	285 mg

Böbrek yetmezliği olan pediyatrik hastalarda dozaj:

İlk normal yükleme dozundan sonra, dozaj aşağıda belirtildiği şekilde ayarlanmalıdır. Hafif-orta şiddette böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi 70-40 mL/dakika) bulunan pediyatrik hastalarda, normal günlük dozun %60'ının ikiye bölünerek 12 saatte bir verilmesi yeterlidir. Orta şiddette böbrek yetmezliği olanlarda (kreatinin klerensi 40-20 mL/dakika), normal günlük dozun %25'inin ikiye bölünerek 12 saatte bir uygulanması yeterlidir. Ağır böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi 20-5 mL/dakika) olan pediyatrik hastalarda, normal günlük dozun %10'u 24 saat aralıklarla verilmelidir.

Geriyatrik popülasyon:

Yaşlılarda kullanılırken, aşağıdaki konularda özel dikkat gösterilmelidir. İlaç dikkatli kullanılmalı; hastaların doz ve doz aralıkları, klinik gözlemlere dayanarak dikkatlice belirlenmelidir.

- Yaşlı hastalarda, azalmış fizyolojik fonksiyonlar nedeniyle istenmeyen etkiler daha sık görülme eğilimindedir.
- Yaşlılarda K Vitamini yetmezliğine bağlı kanama eğilimi görülebileceğinden dikkatli olunmalıdır.

4.3. Kontrendikasyonlar

Sefalosporin grubu antibiyotiklere aşırı duyarlı olduğu bilinen hastalarda kullanılmamalıdır.

Ayrıca, amid tipi lokal anesteziklere karşı aşırı duyarlı olan bireylerde ve kalp bloğu olanlarda kullanılmamalıdır.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

VANSEF tedavisine başlamadan önce, hastaların daha önce sefazoline, diğer sefalosporinlere, penisilinlere ya da diğer ilaçlara karşı aşırı duyarlılık reaksiyonu gösterip göstermedikleri dikkatle araştırılmalıdır. Beta-laktam antibiyotikler arasında çapraz aşırı duyarlılık bulunduğundan ve penisilin alerjisi öyküsü bulunanların %10'unda aşırı duyarlılık reaksiyonu ortaya çıkabildiğinden, VANSEF penisiline duyarlı hastalara uygulanacağı zaman dikkatli olunmalıdır. Alerjik bir reaksiyon görülürse VANSEF tedavisi durdurulmalıdır. Ağır akut aşırı duyarlılık reaksiyonlarında adrenalin tedavisi ve oksijen, intravenöz sıvı, intravenöz antihistaminik, kortikosteroid, presör amin uygulanması ve solunum yollarının açık tutulması dahil, klinik duruma göre diğer acil tedavilerin de uygulanması gerekebilir. Uygulama öncesinde acil bir durum için tüm olanaklar hazır tutulmalı, hastalar uygulama süresince, ilacın uygulaması tamamlanıncaya kadar dikkatli gözlem altında tutulmalıdır.

Aşağıdaki hasta gruplarında dikkatli kullanılmalıdır:

- Ailevi veya kişisel bronşiyal astım, döküntü veya ürtiker öyküsü olan hastalar,
- Ağır böbrek yetmezliği olan hastalar,
- Yetersiz beslenen, parenteral beslenme uygulanan veya güçten düşmüş hastalar (bu hastalar, K vitamini eksikliği görülebileceğinden dikkatli gözlem altında tutulmalıdır),
- Yaşlı hastalar.

Sefazolin dahil, hemen hemen tüm antibiyotiklerin psödomembranöz kolite neden olabildikleri bildirilmiştir. Bu nedenle, antibakteriyel ilaç tedavisi sırasında ya da sonrasında diyare gelişen hastalarda psödomembranöz kolit olasılığı göz önünde bulundurulmalıdır. Psödomembranöz kolit saptanırsa, gerekli terapötik önlemler alınmalıdır. Hafif vakalarda,

kullanılan antibiyotiğin kesilmesi genellikle yeterli olurken, orta veya şiddetli psödomembranöz vakalarında, sıvı-elektrolit tedavisi, protein suplemantasyonu ve *Clostridium difficile*'ye karşı etkili bir oral antibiyotik tedavisine başlanmalıdır. Uzun süreli sefazolin tedavileri sırasında duyarlı olmayan organizmalarda aşırı çoğalma görülebileceğinden dikkatli olunmalıdır. Sefazolin, böbrek fonksiyonlarındaki azalma sonucunda idrar miktarı azalan hastalarda daha düşük dozlarda kullanılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.2). Diğer beta-laktam antibiyotik tedavilerinde olduğu gibi, böbrek yetmezliği olan hastalarda çok yüksek dozlarda kullanılması durumunda konvülsiyona neden olabilir (Bkz. Bölüm 4.2). Sefazolin, başta kolit olmak üzere gastrointestinal hastalık öyküsü bulunan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

Sefalosporinler protrombin aktivitesi üzerinde bozukluğa neden olabilmektedir. Böbrek veya karaciğer yetmezliği olan hastalar, beslenme güçlüğü çeken hastalar ile uzatılmış antimikrobiyal tedavi gören hastalar ve antikoagülan tedavisi almış hastalar risk altındadır. Risk altındaki ve ekzojen vitamin K verilen hastalarda protrombin zamanı takip edilmelidir. Sefazolinin prematüreler ve yenidoğanlarda etkinliği ve güvenilirliği henüz saptanmamıştır. Bir aylıktan büyük bebeklerde kullanımı için (Bkz. Bölüm 4.2).

Bu ilaç her flakonda 1 mmol sodyum (23 mg) dan daha az sodyum içerir yani aslında "sodyum içermez".

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Probenesid, birlikte kullanılması durumunda sefalosporinlerin renal tübüler atılımını azaltarak, sefalosporinlerin kan düzeylerinin daha yüksek olmasına ve daha uzun süre devam etmesine yol açar. İstenmeyen etki insidansını artırır.

Sefazolin birlikte kullanıldığında varfarinin etkilerini artırabilir. Diüretiklerle birlikte kullanıldığında, böbrek bozukluğu şiddetlenebilir.

Sefazolin, BCG ve Tifo aşısı etkisini azaltabilir.

Laboratuvar testleri ile etkileşim

Benedict ve Fehling solüsyonları ya da Clinitest tabletleri ile yapılan idrarda glukoz arama testlerinde yalancı pozitif reaksiyona neden olabilirse de, enzime dayalı testlerde yalancı pozitif reaksiyona neden olmaz.

Direkt ve indirekt antiglobulin (Coombs) testinde pozitif sonuçlara yol açabilir. Doğumdan önce annelerine sefalosporin uygulanan yenidoğanlarda da Coombs testinde pozitiflik görülebilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin herhangi bir çalışma yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi B'dir.

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

Gebe kadınlarda yapılmış yeterli sayıda kontrollü çalışmalar bulunmadığından, gebelikte zorunlu olmadıkça kullanılmamalıdır.

Sefazolin, sezaryan öncesi uygulandığında, kordon kanındaki ilaç düzeyi, anne kanındaki düzeyin yaklaşık dörtte biri ile üçte biri arasındadır. Ancak sefazolinin fetüs üzerinde hiçbir advers etkisi saptanmamıştır.

Laktasyon dönemi

Sefazolinin, anne sütüne geçtiği bildirilmiştir. Bu nedenle, emziren annelerde bu ürünün kullanımından kaçınılması önerilir. İlacın kullanılmasının mutlaka gerekli görülmesi halinde, tedavi sırasında emzirmeye ara verilmelidir.

Üreme yeteneği / Fertilite

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).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanımı üzerinde bilinen bir etkisi yoktur.

4.8. İstenmeyen etkiler

İstenmeyen etkiler aşağıdaki sıklık derecesine göre sıralanmıştır.

Çok yaygın (≥1/10); yaygın (≥1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (≥1/1.000 ila <1/100); seyrek (≥1/10.000 ila <1/1.000); çok seyrek (<1/10.000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)

Kan ve lenf sistemi hastalıkları:

Yaygın: Granülositopeni, eozinofili

Seyrek: Pansitopeni, agranülositoz, hemolitik anemi ya da trombositpeni, K vitamini eksikliği, B vitamini eksikliği

Sinir sistemi hastalıkları:

Bilinmiyor: Konvülsiyon

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar:

Seyrek: İnterstisyel pnömoni ya da PIE sendromu

Gastrointestinal hastalıklar:

Yaygın: Bulantı, kusma

Seyrek: Ciddi kolit (psödomembranöz kolit)

Deri ve deri altı doku hastalıkları:

Yaygın: Ciltte döküntü, ürtiker, cilt kızarıklığı,

Seyrek: Mukokütanöz oküler sendrom (Stevens-Johnson sendromu) ya da toksik epidermal nekroliz (Lyell sendromu)

Hepato-bilier hastalıklar:

Yaygın: AST (GOT), ALT (GPT) ya da ALP artışı

Seyrek: Sarılık

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları:

Yaygın: BUN'da yükselme

Seyrek: Ciddi renal bozukluk (akut böbrek yetmezliği gibi), kan kreatininde yükselme

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar:

Seyrek: Şok, anafilaktoid reaksiyonlar, kandidiazis, başağrısı, sersemlik, genel yorgunluk, B vitamini eksikliği (glossit, stomatit, anoreksi veya nöritis)

* Tedavi sırasında bu tür reaksiyonların görülmesi durumunda tedavi kesilmeli ve gereken önlemler alınmalıdır.

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

Bulgu ve belirtiler: Parenteral sefalosporinlerin çok yüksek dozlarda kullanılması, göz kararması, parestezi ve baş ağrısına neden olabilir. Özellikle akümülasyon riskinin bulunduğu böbrek yetmezliği olan hastalarda bazı sefalosporinler konvülsiyonlara neden olabilir. Laboratuvar testlerinde kreatinin, BUN, karaciğer enzimleri, bilirubin düzeyinde yükselme, Coombs testi pozitifliği, trombositoz, trombositopeni, eozinofili, lökopeni ve protrombin zamanında uzama görülebilir.

Tedavi : Ağır doz aşımında destekleyici tedavi uygulanır. Hematolojik, renal ve hepatik fonksiyonlar ile pıhtılaşma, hasta stabl olana kadar izlenmelidir. Özellikle beslenme bozukluğu, uzamış tedavi süreleri, hepatik veya renal yetmezlik durumlarında INR'de yükselmeye neden olabilir. Konvülsiyon görülürse tedavi derhal kesilmelidir. Antikonvülsan tedavi gerekli olabilir.

Destekleyici veriler olmamakla birlikte, özellikle böbrek yetmezliği bulunan ağır doz aşımı vakalarında hemodiyaliz ve hemoperfüzyon uygulanabilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Diğer beta-laktam antibakteriyel ilaçlar-Sefalosporinler (1. Kuşak)

ATC Kodu: J01DB04

Sefazolin, Gram-negatif ve Gram-pozitif bakterilerin hücre duvar sentezinin son aşamasını etkileyen, bakterisit etkili 1. kuşak sefalosporin grubu bir antibiyotiktir.

Mikrobiyoloji

In-vitro araştırmalar, sefalosporinlerin bakterisit etkisinin, hücre duvarı sentezinin inhibisyonuna bağlı olduğunu göstermektedir. Sefazolin, aşağıdaki organizmalara *karşı in-vitro* koşullarda ve klinik enfeksiyonlarda etkilidir:

Gram-pozitif aeroblar

Staphylococcus aureus (penisilinaz yapan türler dahil)

Staphylococcus epidermidis (metisiline dirençli stafilokoklar, sefazoline de dirençlidir)

A grubu beta-hemolitik streptokoklar ve diğer streptokok türleri (enterokokların çoğu dirençlidir)

Streptococcus pneumoniae

Gram-negatif aeroblar

Escherichia coli

Proteus mirabilis

Klebsiella türleri

Enterobacter aerogenes

Haemophilus influenzae

İndol pozitif *Proteus* suşlarının çoğu (*Proteus vulgaris*), *Enterobacter cloace, Morganella morganii ve Providencia rettgeri, Serratia, Pseudomonas* türleri sefazoline dirençlidir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Sağlıklı gönüllülerde, 500 mg sefazolinin intramüsküler yoldan uygulanmasından 1 ve 8 saat sonra, sırasıyla 37 mcg/ mL ve 3 mcg/ mL'lik ortalama serum konsantrasyonları, 1 gramlık dozun uygulanmasından 1 ve 8 saat sonra ise ortalama 64 mcg/ mL ve 7 mcg/ mL'lik serum konsantrasyonları elde edilmiştir.

İntravenöz yoldan 1 gram dozunda uygulanmasından sonra en yüksek serum konsantrasyonu, sağlıklı gönüllülerde yaklaşık 185 mcg/mL'ye ulaşmış ve 8 saat sonra ise yaklaşık 4 mcg/ mL olarak bulunmuştur.

Sağlıklı gönüllülerde bir saat süreyle 3,5 mg/kg (yaklaşık 250 mg) ve bunu izleyen 2 saat içinde 1,5 mg/kg (yaklaşık 100 mg) dozunda sefazolinin intravenöz yoldan sabit infüzyon şeklinde uygulanması sırasında, üçüncü saatte ulaşılan sabit serum düzeyi yaklaşık 28 mcg/ mL'dir.

Enfeksiyon nedeni ile hastaneye yatırılan hastalar üzerinde yapılan araştırmalar, elde edilen ortalama en yüksek serum düzeylerinin, sağlıklı gönüllülerde elde edilene benzer olduğunu göstermiştir.

Dağılım ve biyotransformasyon:

Obstrüktif safra yolu hastalığı bulunmayanlarda, safradaki sefazolin düzeyi serum düzeyine ya da beş kat daha yüksek değerlere ulaşabilirse de obstrüktif safra yolu hastalığı bulunan hastaların safrasındaki düzeyi serumdaki düzeyin altındadır (<1,0 mcg/ mL).

Sinoviyal sıvıdaki konsantrasyonu, ilacın uygulanmasından 4 saat sonraki serum konsantrasyonu ile kıyaslanabilir düzeydedir.

Kordon kanında yapılan araştırmalar plasentadan kolaylıkla geçtiğini göstermektedir. Sefazolin, insanlarda anne sütüne çok düşük konsantrasyonlarda geçmektedir.

Minimal olarak karaciğerde metabolize olur.

Eliminasyon:

Sefazolinin serum yarılanma süresi intravenöz uygulamadan sonra yaklaşık 1,8 saat, intramüsküler uygulamadan sonra ise yaklaşık 2 saattir.

Sefazolin idrarla değişmeden atılır. İlk 6 saat içinde ilacın yaklaşık %60'ı idrarla atılır ve bu oran 24 saatte %70-80'e ulaşır. İntramüsküler yoldan 500 mg ve 1 gram dozunda uygulandıktan sonra, idrardaki en yüksek sefazolin konsantrasyonları sırasıyla yaklaşık 2400 mcg/mL ve 4000 mcg/mL'dir.

Periton diyalizi uygulanan hastalarda (2 l/saat), 50 mg/L ve 150 mg/L sefazolin içeren diyaliz solüsyonlarının 24 saatlik instilasyonu sonunda sırasıyla yaklaşık 10 ve 30 mcg/mL'lik ortalama serum konsantrasyonları elde edilmiştir. 50 mg/L ile ortalama 29 mcg/mL'lik (13-44 mcg/mL) en yüksek serum düzeyi ve 150 mg/L ile ortalama 72 mcg/mL'lik (26-142 mcg/mL) en yüksek serum düzeyi elde edilmiştir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

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.

Akut toksisite (LD_{50} g/kg)

	Fareler		Sıçanlar	
	Erkek	Dişi	Erkek	Dişi
İntravenöz	*5,4*	*5,0*	*3,3*	*3,0*
İntraperitonal	*6,2*	*6,2*	*7,4*	*7,6*
Subkutan	*7,*6	*9,0*	*11*	*10*

Subakut ve kronik toksisite

Spraque Dawley sıçanları ve beagle köpeklerinde 1-6 ay arasında subkutan, intraperitonal ya da intravenöz yoldan 4000 mg/kg/gün'e varan dozlarda uygulanmış, ancak enjeksiyon bölgesinde hafif lokal hasar dışında başka bir anormal bulgu saptanmamıştır.

Karsinojenite/Mutajenite/Teratojenite:

VANSEF'in karsinojenik potansiyelini belirlemek için uzun dönem hayvan çalışmaları ve mutajenite çalışmaları yapılmamıştır.

Fetal organogenez dönemde subkutan ya da intravenöz yoldan günde kilogram başına 250-4000 mg sefazolin uygulanan ICR farelerinde ve Spraque-Dawley sıçanları ile subkutan yoldan günde kilogram başına 64-125 mg sefazolin uygulanan beyaz Japon tavşanlarında teratojenik etki gözlenmemiştir.

Böbrekler üzerindeki etkisi

Sıçanlar ve köpekler üzerinde yapılan subakut ve kronik toksisite çalışmalarında böbreklerde hiçbir anormal bulgu saptanmamış, ancak, subkutan yoldan 500 mg/kg/gün ya da daha yüksek, intravenöz yoldan 250 mg/kg/gün ya da daha yüksek dozların kullanıldığı beyaz Japon tavşanlarında renal toksisite gözlenmiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Her çözücü ampulde
Enjeksiyonluk su
Sodyum hidroksit (pH'ı 5,0-7,0'ye ayarlayacak miktar)

6.2. Geçimsizlikler

Hazırlanan çözeltinin uygulama öncesinde diğer antibiyotiklerle (aminoglikozitler dahil) karıştırılması önerilmez.

6.3. Raf ömrü

Açılmamış flakon: 24 ay

VANSEF uygun şekilde sulandırıldığında 25°C'nin altındaki oda sıcaklığında 6 saat, buzdolabında (2–8°C) 48 saat süreyle fiziksel ve kimyasal stabilitesini korur.

Mikrobiyolojik açıdan, rekonstitüsyondan sonra hemen uygulanmalıdır. Eğer hemen uygulanmayacaksa, yukarıda belirtilen saklama süresi ve koşulları kullanıcının sorumluluğundadır.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

Açılmamış flakon: 25°C'nin altında ışıktan koruyarak ambalajında saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Her bir karton kutu; enjeksiyon için çözelti tozu içeren bir flakon ve çözücü içeren bir ampul içermektedir.

Flakon; Alüminyum flip-off kapak ve bromobutil kauçuk tıpa ile kapatılmış renksiz cam flakonlar (Tip III)

Çözücü ampul; 2 mL %0,5 lidokain hidroklorür çözeltisi içeren renksiz, halkalı cam ampul (Tip I).

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

Kullanılmamış olan ürünler ya da artık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıkları Kontrolü Yönetmeliği" ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

PharmaVision Sanayi ve Ticaret Anonim Şirketi

Topkapı/Zeytinburnu/İstanbul

Telefon: 0212 482 00 00

Faks: 0212 482 00 33

8. RUHSAT NUMARASI

247/47

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 28.12.2012

Ruhsat yenileme tarihi: 30.10.2017

10. KÜB' ÜN YENİLENME TARİHİ

-