KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

İESPOR® 1000 mg IM/IV enjeksiyonluk çözelti hazırlamak için toz ve çözücü
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

- Her flakonda 1000 mg sefazoline eşdeğer 1048.48 sefazolin sodyum bulunur.

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti tozu ve çözücüsü
Renksiz cam flakon içerisinde beyaz renkli toz.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik Endikasyonlar

İESPOR, sefazoline-duyarlı mikroorganizmaların yol açtığı aşağıdaki enfeksiyonların tedavisinde endikedir:

- Deri ve yumuşak doku enfeksiyonları
- Kemik ve eklem enfeksiyonları

Perioperatif profilaksi. Kolorektal cerrahi gibi anaerobik patojenlerle enfeksiyon riskinin yüksek olduğu cerrahi operasyonlarda, anaeroblara karşı aktiviteye sahip uygun bir ilaçla kombinasyon önerilir.
Sefazolin kullanımı, parenteral tedavinin gerekli olduğu vakalarla sınırlandırılmalıdır.
Neden olan organizmanın tedaviye duyarlılığı (mümkünse) test edilmelidir, ancak sonuçlar elde edilmeden önce tedaviye başlanabilir.
Antibakteriyel ajanların uygun kullanımına ilişkin resmi kılavuza dikkat edilmelidir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi

Doz ve uygulama yöntemi, enfeksiyonun yeri ve şiddetine ve klinik ve bakteriyolojik ilerlemeye bağlıdır. Yerel terapötik kılavuz dikkate alınmalıdır.

Yetişkinler ve adolesanlar (12 yaş üstü ve ≥ 40 kg vücut ağırlığı)

• Duyarlı mikroorganizmaların neden olduğu enfeksiyonlar: 2-3 eşit doza bölünerek günde 1 g - 2 g sefazolin.
• Orta derecede duyarlı mikroorganizmaların neden olduğu enfeksiyonlar: 3-4 eşit doza bölünerek günde 3 - 4 g sefazolin.

Şiddetli enfeksiyonlarda, günde 6 g'a kadar olan dozlar, üç veya dört eşit dozda (her 6 veya 8 saatte bir tek doz) uygulanabilir.

Yetişkin dozu için yönergeler
Kas içi enjeksiyon için sulandırma tablosu

Şişe başına içerik	Eklenecek seyreltici miktarı	Yaklaşık konsantrasyon
1 g	2,5 mL	330 mg/mL

İntravenöz enjeksiyon için sulandırma tablosu

Şişe başına içerik	Eklenecek seyreltici miktarı	Yaklaşık konsantrasyon
1 g	4 mL	220 mg/mL

Özel dozaj önerileri
Perioperatif profilaktik kullanım
Kontaminasyonlu ya da kontaminasyon riski bulunan cerrahi girişimlerde, postoperatif enfeksiyonları önlemek için aşağıdaki dozlar önerilir:
• Ameliyat başlamadan 1/2-1 saat önce, 1 gram sefazolin
• Uzun süreli cerrahi girişimlerde (örneğin 2 saat ya da daha uzun), ameliyat sırasında 500 mg-1 gram sefazolin
• Cerrahi müdahalenin ötesinde uygulamanın uzun süre devam etmesi ulusal resmi kılavuzlarla desteklenmelidir.

Preoperatif dozun ameliyat başlangıcından tam 1/2 – 1 saat önce verilmesi dokularda ve serumda ilk cerrahi insizyonun yapıldığı anda yeterli antibiyotik düzeylerinin sağlanması açısından önemlidir. Ayrıca, İESPOR gerekirse enfektif mikroorganizmalara en çok maruz kalınacak anlarda yeterli antibiyotik düzeyi sağlamak için ameliyat sırasında uygun aralıklarla uygulanır.

Uygulama şekli
İESPOR, rekonstitüsyondan sonra intramüsküler, intravenöz enjeksiyon veya intravenöz infüzyon şeklinde kullanılabilir. İntratekal yoldan kullanılmamalıdır.

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. İESPOR, aşağıda belirtildiği şekilde hazırlandığında, oda sıcaklığında 24 saat, buzdolabında (2-8°C) 96 saat süreyle stabildir. Hazırlanan çözeltinin renginde, etkisinde herhangi bir değişiklik olmaksızın, açık sarıdan sarıya kadar değişiklik gösterebilir.

İntramüsküler uygulama
İESPOR, intramüsküler enjeksiyon amacıyla hazırlanırken, ambalajda bulunan 4 ml enjeksiyonluk su ya da en az 3 ml %0.5 lidokain hidroklorür solüsyonu içinde çözülmelidir. Hazırlanan çözelti büyük bir kas kitlesi (örn: kalça) 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
İESPOR, intravenöz uygulama amacıyla hazırlanırken, ambalajında bulunan 4 ml enjeksiyonluk su, %0.9 sodyum klorür solüsyonu ya da %5 dekstroz solüsyonu içinde çözülmelidir. Hazırlanan çözelti, doğrudan ven içine ya da parenteral sıvı tedavisi gören hastalarda lateks tüp aracılığıyla yavaş olarak (3-5 dakika) enjekte edilebilir.

İntravenöz infüzyon
İESPOR, 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 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

Tedavi süresi
Tedavinin süresi, enfeksiyonun ciddiyetine ve ayrıca klinik ve bakteriyolojik ilerlemeye bağlıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek yetmezliği
Böbrek yetmezliği olan yetişkinler, çakışmayı önlemek için daha düşük bir doza ihtiyaç duyabilir.

Bu daha düşük doz, kan seviyeleri belirlenerek yönlendirilebilir. Mümkün değilse, dozaj kreatinin klerensine göre belirlenebilir.

Böbrek yetmezliği olan hastalarda sefazolin idame tedavisi:

Kreatinin klerens (mL/dk)	Serum kreatinin (mg/dL)	Doz
≥ 55	≤ 1,5	Normal doz ve normal doz aralığı
35-54	1,6-3	Normal doz, her 8 saatte bir
11-34	3,1-4,5	Normal dozun yarısı, her 12 saatte bir
≤ 10	≥ 4,6	Normal dozun yarısı, her 18-24 saatte bir

Hemodiyaliz hastalarında tedavi süreci diyaliz koşullarına bağlıdır.

Karaciğer yetmezliği
Yeterli veri mevcut değildir.

Pediyatrik popülasyon
Hassas mikroorganizmaların neden olduğu enfeksiyonlar
Günde iki ila dört eşit doza bölünmüş 25-50 mg/kg vücut ağırlığı dozu önerilir (her 6, 8 veya 12 saatte bir doz).

Orta derecede duyarlı mikroorganizmaların neden olduğu enfeksiyonlar
Üç veya dört eşit doza bölünmüş 100 mg/kg vücut ağırlığına kadar bir doz önerilir (her 6 veya 8 saatte bir doz).

Prematüre bebekler ve 1 aylıktan küçük bebekler
Prematüre bebeklerde ve bir aylıktan küçük bebeklerde kullanım güvenliliği belirlenmediğinden, bu hastalarda İESPOR kullanımı önerilmemektedir (bkz. Bölüm 4.4).

Pediyatrik doz için yönergeler:
Intravenöz enjeksiyon
1 g flakon: 1 flakonun içeriği (1.000 mg sefazolin) 4 mL solvent (yani yaklaşık 220 mg/mL konsantrasyon) içinde çözülür. Kullanılacak olan bu çözeltinin ilgili hacmi, mg cinsinden doza ek olarak Tablo 1'de belirtilmiştir.

Lidokain çözeltilerinin intravenöz uygulamasından kesinlikle kaçınılmalıdır.

Tablo 1: İESPOR'un pediyatrik hastalardaki intravenöz ve intramüsküler enjeksiyonu için uygun hacimler

Vücut ağırlığı	Ölçü	5 kg	10 kg	15 kg	20 kg	25 kg
25 mg / kg vücut ağırlığı / gün olarak 12 saatte bir bölünmüş doz	1 g flakon	63 mg	125 mg	188 mg	250 mg	313 mg
		0,29 mL	0,57 mL	0,85 mL	1,14 mL	1,42 mL

25 mg / kg vücut ağırlığı / gün olarak 8 saatte bir bölünmüş doz	1 g flakon	42 mg	85 mg	125 mg	167 mg	208 mg
		0,19 mL	0,439 mL	0,57 mL	0,76 mL	0,94 mL
25 mg / kg vücut ağırlığı / gün olarak 6 saatte bir bölünmüş doz	1 g flakon	31 mg	62 mg	94 mg	125 mg	156 mg
		0,14 mL	0,28 mL	0,43 mL	0,57 mL	0,71 mL
50 mg / kg vücut ağırlığı / gün olarak 12 saatte bir bölünmüş doz	1 g flakon	125 mg	250 mg	375 mg	500 mg	625 mg
		0,57 mL	1,14 mL	1,7 mL	2,27 mL*	2,84 mL*
50 mg / kg vücut ağırlığı / gün olarak 8 saatte bir bölünmüş doz	1 g flakon	83 mg	166 mg	250 mg	333 mg	417 mg
		0,438 mL	0,75 mL	1,14 mL	1,51 mL	1,89 mL
50 mg / kg vücut ağırlığı / gün olarak 6 saatte bir bölünmüş doz	1 g flakon	63 mg	125 mg	188 mg	250 mg	313 mg
		0,29 mL	0,57 mL	0,85 mL	1,14 mL	1,42 mL
100 mg / kg vücut ağırlığı / gün olarak 8 saatte bir bölünmüş doz	1 g flakon	167 mg	333 mg	500 mg	667 mg	833 mg
		0,76 mL	1,51 mL	2,27 mL*	3,03 mL*	3,79 mL*
100 mg / kg vücut ağırlığı / gün olarak 6 saatte bir bölünmüş doz	1 g flakon	125 mg	250 mg	375 mg	500 mg	625 mg
		0,57 mL	1,14 mL	1,7 mL	2,27 mL*	2,84 mL*

* Kas içi uygulama için, her bir uygulamanın hesaplanan hacmi 2 mL'yi aştığında, gün boyunca daha fazla bölünmüş dozlarla (3 veya 4) bir dozaj şeması seçmek veya uygulanacak hacmi iki farklı enjeksiyon bölgesi arasında eşit parçalara bölmek tercih edilir.
1 mL'den daha düşük hacimler için, daha iyi dozaj doğruluğu için lütfen 0,5 mL'lik bir şırınga kullanın.

Intramüsküler enjeksiyon
1 flakonun içeriği (1.000 mg sefazolin) 4 mL çözücü (yani yaklaşık 220 mg/mL konsantrasyon) içinde eritilir ve uygun hacim (Tablo 1'de belirtildiği gibi) sulandırılmış çözeltiden çekilir ve kas içi enjeksiyonla uygulanır.

30 aylıktan küçük çocuklara uygulama için sefazolin lidokain solüsyonunda çözülmemelidir (bkz. Bölüm 4.4).

İntravenöz infüzyon
Doz, Bölüm 6.6'da açıklanan sulandırılmış ve daha fazla seyreltilmiş çözelti (10 mg/mL) kullanılarak intravenöz infüzyon olarak verilebilir.

Böbrek yetmezliği olan pediatrik hastalar
Böbrek yetmezliği olan çocuklar (yetişkinler gibi) çakışmayı önlemek için daha düşük bir doza ihtiyaç duyabilir.
Bu daha düşük doz, kan seviyeleri belirlenerek yönlendirilebilir. Mümkün değilse, doz aşağıdaki yönergelere ve kreatinin klerensine göre belirlenebilir.
Orta derecede bozukluğu olan çocuklarda (kreatinin klerensi 40 – 20 mL/dk), normal günlük dozun % 25'i, 12 saatte bir doza bölünerek verilmesi yeterlidir.
Şiddetli bozukluğu olan çocuklarda (kreatinin 20 – 5 mL/dk) normal günlük dozun % 10'u kadar, 24 saatte bir verilmesi yeterlidir.
Tüm bu yönergeler, ilk başlangıç dozundan sonra geçerlidir (bkz. Bölüm 4.4).

Geriyatrik popülasyon :
Böbrek fonksiyonu normal olan yaşlı hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir.

4.3. Kontrendikasyonlar

• Sefazolin sodyuma karşı aşırı duyarlılık.
• Sefalosporin grubu antibiyotiklere aşırı duyarlı olduğu bilinen hastalar.
• Diğer herhangi bir beta-laktam antibakteriyel maddeye (penisilinler, monobaktamlar ve karbapenemler) karşı şiddetli aşırı duyarlılık (örn. anafilaktik reaksiyon) öyküsü.

Lidokain solüsyonu solvent olarak kullanıldığında intramüsküler sefazolin enjeksiyonundan önce lidokain kontrendikasyonları hariç tutulmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).
Bakınız lidokain kontrendikasyonlar:
- Lidokain veya amid tipi diğer lokal anesteziklere karşı bilinen aşırı duyarlılık öyküsü
- Tempolu olmayan kalp bloğu
- Ciddi kalp yetmezliği
- İntravenöz yolla uygulama
- 30 aylıktan küçük bebekler

Lidokain içeren sefazolin solüsyonları asla intravenöz olarak uygulanmamalıdır.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Penisilinlere veya diğer beta-laktam antibiyotiklere karşı bilinen herhangi bir aşırı duyarlılık durumunda, olası bir çapraz duyarlılığa dikkat edilmelidir (bkz. Bölüm 4.3).

Tüm beta-laktam antibakteriyel ajanlarda olduğu gibi, ciddi ve bazen ölümcül aşırı duyarlılık reaksiyonları bildirilmiştir. Ciddiaşırı duyarlılık reaksiyonları durumunda, sefazolin tedavisi derhal kesilmeli ve yeterli acil önlemler alınmalıdır.

Tedaviye başlamadan önce, hastanın sefazolin, diğer sefalosporinler veya diğer herhangi bir beta-laktam ajana karşı ciddi aşırı duyarlılık reaksiyonları öyküsü olup olmadığı belirlenmelidir. Diğer beta-laktam ajanlara karşı ciddi olmayan aşırı duyarlılık öyküsü olan hastalara sefazolin verilirken dikkatli olunmalıdır.

Ciddi bir aşırı duyarlılık reaksiyonu riski arttığından, sefazolin yalnızca alerjik reaktivitesi olan hastalara (örneğin, alerjik rinit veya bronşiyal astım) özel bir dikkatle uygulanmalıdır.

Sefazolin kullanımı ile antibakteriyel ajanla ilişkili psödomembranöz kolit bildirilmiştir ve şiddeti hafif ila hayatı tehdit edici arasında değişebilir. Sefazolin uygulaması sırasında veya sonrasında diyare görülen hastalarda bu tanı göz önünde bulundurulmalıdır (bkz. Bölüm 4.8). Sefazolin tedavisinin kesilmesi ve *Clostridium difficile* için spesifik tedavi uygulanması düşünülmelidir. Peristaltizmi inhibe eden tıbbi ürünler verilmemelidir.

Pediyatrik kullanım:
Şimdiye kadar yeterli deneyim bulunmadığından, İESPOR yenidoğanlara ve yaşamın ilk ayındaki bebeklere uygulanmamalıdır.

Lidokain kullanımı:
Çözücü olarak bir lidokain solüsyonunun kullanılması durumunda, sefazolin solüsyonları sadece kas içi enjeksiyon için kullanılmalıdır. Lidokain için kontrendikasyonlar kullanımdan önce dikkate alınmalıdır (bkz. Bölüm 4.3).

Lidokain solüsyonu asla intravenöz olarak uygulanmamalıdır.

Glomerüler filtrasyon hızı 55 mL/dk'nın altında olan böbrek yetmezliği durumunda sefazolin birikimi göz önünde bulundurulmalıdır. Bu nedenle, doz uygun şekilde azaltılmalı veya dozaj aralığı uzatılmalıdır (bkz. Bölüm 4.2).

Böbrek yetmezliği olan hastalarda sefazolin kullanımı nöbetlerle ilişkilendirilebilir.

Nörotoksisite:
Sefalosporin tedavisiyle ilişkili nörotoksisite raporları mevcuttur. Nörotoksisite semptomları arasında ensefalopati, nöbetler ve/veya miyoklonus yer alır. Sefalosporin tedavisi ile nörotoksisite semptomlarının artmasına neden olan risk faktörleri arasında yaşlılık, böbrek yetmezliği, merkezi sinir sistemi bozuklukları ve intravenöz uygulama yer almaktadır. Nörotoksisite belirtileri varsa ilacın bırakılması düşünülmelidir.
Renal veya hepatik bozukluğu olan veya beslenme durumu kötü olan hastalarda, ayrıca uzun süreli antimikrobiyal tedavi alan hastalarda ve daha önce antikoagülan tedavi ile stabilize olan hastalarda uzamış protrombin süresi meydana gelebilir. Bu hastalarda protrombin süresinin uzaması sefazolin tedavisi sırasında izlenmelidir çünkü sefazolin çok nadiren plazmatik kan pıhtılaşma hastalıklarına neden olabilir (bkz. Bölüm 4.5 ve 4.8). Bu nedenle, INR (Uluslararası Normalleştirilmiş Oran) hemorajiye neden olabilen hastalıkları (örn. mide-bağırsak ülserleri) olan hastalarda ve ayrıca pıhtılaşma kusurları (kalıtsal: örn. hemofili; edinilmiş: örn. Parenteral beslenme, beslenme bozukluğu, karaciğer veya böbrek fonksiyonu bozukluğu veya trombositopeni; ilaçların sebep olduğu: örn. heparin veya diğer oral antikoagülanlar). Gerekirse K vitamini ikame edilebilir (haftada 10 mg).

Uzun süreli ve tekrarlanan uygulama, dirençli organizmaların aşırı büyümesine yol açabilir.

Tedavi sırasında süperenfeksiyon meydana gelirse, uygun önlemler alınmalıdır.
Laboratuvar testleri ile etkileşim:
Nadir durumlarda, enzimatik olmayan idrar şekeri testi ve Coombs testi yanlış pozitif sonuçlar verebilir.

Bu tıbbi ürün, her dozunda 23 mg'dan (1 mmol) daha az sodyum ihtiva eder. Yani esasında "sodyum içermez".

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Antikoagülanlar
Sefalosporinler çok nadiren kanama bozukluklarına neden olabilir (bkz. Bölüm 4.4). Oral antikoagülanlarla (örneğin varfarin veya heparin) yüksek dozlarda eşzamanlı kullanım sırasında, pıhtılaşma parametreleri izlenmelidir.

K1 vitamini
Sefamandol, sefazolin ve sefotetan gibi bazı sefalosporinler, özellikle K1 vitamini eksikliği durumlarında, K1 vitamini metabolizmasında etkileşime neden olabilir. Bu, K1 vitamini takviyesi gerektirebilir.

Probenesid
Renal diürez üzerindeki inhibitör etkisi nedeniyle, probenisid uygulaması, kanda daha yüksek bir sefazolin konsantrasyonuna ve daha uzun bir alıkonma süresine neden olur.

Nefrotoksik maddeler
Antibiyotiklerin (örn. aminoglikozidler, kolistin, polimiksin B), iyot içeren kontrast maddelerin, organoplatin bileşikleri, yüksek doz metotreksat, bazı antiviraller (örn. asiklovir, foskarnet), pentamidin, siklosporin, takrolimus ve diüretiklerin (örn. furosemid) nefrotoksik etkisinin arttığı göz ardı edilemez.

Sefazolin ile birlikte uygulandığında, böbrek fonksiyon testleri dikkatle izlenmelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler
Özel popülasyonlara ilişkin herhangi bir çalışma yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:
Pediyatrik popülasyona ilişkin herhangi bir çalışma yapılmamıştır.

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
Sefazolin, plasenta yoluyla embriyo/fetusa ulaşır. Hayvan çalışmaları, üreme toksisitesi açısından doğrudan veya dolaylı zararlı etkilere işaret etmemektedir. Sefazolin'in insan kullanımına ilişkin yeterli deneyim yoktur. İESPOR'un gebelik sırasında gerekli olmadığı durumlarda kullanımından önlem olarak kaçınılması tercih edilir.

Gebe kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır.

Laktasyon dönemi
Sefazolin anne sütüne çok düşük konsantrasyonlarda geçer ve bu nedenle terapötik dozlarda bebek üzerinde herhangi bir etki beklenmez. Emzirme döneminde bebekte ishal veya kandidoz oluşursa anne emzirmeyi kesmeli veya sefazolin kesilmelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite
Hayvan çalışmaları doğurganlık üzerinde herhangi bir etki göstermemiştir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

İESPOR'un araç ve makine kullanma yeteneği üzerinde bir etkisi yoktur veya ihmal edilebilir düzeydedir.

4.8. İstenmeyen etkiler

İstenmeyen etkiler aşağıdaki sıklık derecesine göre sıralanmıştır.
Çok yaygın (≥1/10); yaygın (≥1/100, <1/10); yaygın olmayan (≥1/1000, <1/100); seyrek (≥1/10.000, <1/1000); çok seyrek (<1/10.000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar:
Yaygın olmayan: Oral kandidiyazis (uzun süreli kullanım)
Seyrek: Genital kandidiyazis (moniliazis), vajinit

Kan ve lenf sistemi hastalıkları:
Yaygın: Direkt ve indirekt Coombs' testleri pozitifliği
Seyrek: Kan glukoz konsantrasyonunda artış veya azalma (hiperglisemi veya hipoglisemi).
Kan sayımlarında lökopeni, granülositopeni, nötropeni, trombositopeni, lökositoz, granülositoz, monositoz, lenfositopeni, bazofili ve eozinofili görüldü. Bu etkiler nadirdir ve geri dönüşümlüdür.
Çok seyrek: Pıhtılaşma (kan pıhtılaşması) bozuklukları ve bunun sonucunda kanama. Bu yan etkiler için K vitamini veya diğer kan pıhtılaşma faktörleri eksikliği olan hastalar veya yapay beslenme, yetersiz beslenme, bozulmuş karaciğer ve böbrek fonksiyonu, trombositopeni ve kanamaya neden olan rahatsızlıkları veya hastalıkları (örn. hemofili, mide ve duodenum ülserleri) olan hastalar risk altındadır (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.5) .

Azalmış hemoglobin ve/veya hematokrit düzeyleri, anemi, agranülositoz, aplastik anemi, pansitopeni ve hemolitik anemi.

Bağışıklık sistemi hastalıkları:
Yaygın olmayan: Eritema, eritema multiforme, ekzantem, ürtiker, kan damarlarının, eklemlerin veya mukoza zarlarının geri dönüşümlü lokal geçirgenliği (anjiyoödem), ilaca bağlı ateş ve interstisyel pnömoni veya zatüre
Seyrek: Toksik epidermal nekroliz (Lyell sendromu), Stevens-Johnson Sendromu
Çok seyrek: Anafilaktik şok, solunum yollarının daralmasıyla gırtlağın şişmesi, kalp atış hızında artış, nefes darlığı, kan basıncında düşme, dilde şişme, anal kaşıntı, genital kaşıntı, yüzde ödem

Sinir sistemi hastalıkları:

Yaygın olmayan: Nöbetler (böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda, uygun yüksek tedavi dozlarında)
Seyrek: Baş dönmesi, halsizlik, yorgunluk. Kabuslar, baş dönmesi, hiperaktivite, sinirlilik veya kaygı, uykusuzluk, uyuşukluk, halsizlik, sıcak basması, rahatsız renk görüşü, kafa karışıklığı ve epileptik aktivite

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar:
Seyrek: Plevral efüzyon, göğüs ağrısı, dispne veya solunum sıkıntısı, öksürük, rinit
Gastrointestinal hastalıklar:

Yaygın: İştah kaybı, ishal,bulantı, kusma. Semptomlar genellikle orta düzeydedir ve tedavi sırasında veya sonrasında sıklıkla kaybolur.
Çok seyrek: Psödomembranöz kolit (bkz. Bölüm 4.4)

Hepato-bilier hastalıklar:
Seyrek: AST, ALT, gama GT, bilirubin ve/veya LDH ve alkalin fosfataz serum konsantrasyonlarında geçici artış, geçici hepatit, geçici kolestatik sarılık

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları:
Seyrek: Nefrotoksisite, interstisyel nefrit, tanımlanmamış nefropati, proteinüri, genellikle diğer potansiyel nefrotoksik ilaçlarla birlikte tedavi edilen hastalarda kan üre nitrojeninde (BUN) geçici artış

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar:
Yaygın: Kas içi enjeksiyon bölgesinde bazen sertleşme ile birlikte ağrı
Yaygın olmayan: İntravenöz uygulama tromboflebite neden olabilir
Bilinmiyor: IM formülasyonları için solvent lidokain içerdiğinden, lidokaine sistemik reaksiyon

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

Doz aşımı belirtileri baş ağrısı, vertigo, parestezi, ajitasyon, miyokloni ve konvülziyonlar gibi merkezi sinir sistemi bozukluklarıdır.
Zehirlenme durumunda eliminasyonu hızlandırıcı önlemler belirtilir. Spesifik bir panzehir mevcut değildir. Sefazolin hemodiyaliz edilebilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Sistemik kullanılan antibakteriyeller, Diğer beta-laktam antibakteriyeller, birinci kuşak sefalosporinler
ATC kodu: J01DB04

Sefazolin, parenteral uygulama için birinci nesil bir bakterisidal sefalosporin antibiyotiktir. Sefalosporinler, penisilin bağlayıcı proteinler (PBP'ler) benzeri transpeptidazları bloke ederek hücre duvarı sentezini (büyüme aşamasında) inhibe eder. Sonuç bakterisidal bir etkidir.

FK/FD ilişkisi
Sefalosporinler için *in vivo* etkililikle ilişkili en önemli farmakokinetik-farmakodinamik indeksin, serbest konsantrasyonun (T) bireysel hedef türler için sefazolin minimum inhibe edici konsantrasyonunun (MİK) üzerinde kaldığı dozaj aralığının yüzdesi olduğu gösterilmiştir (yani, % T> MİK).

Direnç mekanizmaları
Sefazolin direnci aşağıdaki mekanizmalardan birine dayanabilir:
- Beta-laktamazlarla inaktivasyon: sefazolin, gram-pozitif bakterilerin penisilinazlarına karşı yüksek bir stabiliteye sahiptir, ancak plazmit kodlu beta-laktamazlara karşı sadece düşük bir stabiliteye sahiptir, örn. genişletilmiş spektrumlu beta-laktamazlar veya AmpC tipi kromozomal kodlu beta-laktamazlar.

- PBP'lerin sefazolin'e azaltılmış afinitesi: Pnömokoklar ve diğer streptokoklar için kazanılmış direnç, mutasyonlar nedeniyle PBP'lerin modifikasyonlarından kaynaklanır. Metisiline (oksasilin) dirençli Stafilokokların direnci, sefazolin için daha düşük bir afiniteye sahip ilave bir PBP'nin oluşumundan kaynaklanmaktadır.

Sefazolin'in gram negatif bakterilerin dış hücre duvarından yetersiz penetrasyonu, PBP'lerin yetersiz inhibisyonuna yol açabilir.

- Sefazolin effluks pompaları ile hücre dışına taşınabilir.

Sefazolin diğer sefalosporinler ve penisilinler ile kısmen veya tamamen çapraz direnç gösterir.

Sınır değerler
Aşağıdaki sınır değerler, Avrupa Antimikrobiyal Duyarlılık Testi Komitesi (EUCAST) Klinik MİK Sınır Noktaları (Sürüm 8.1, 2018-05-15 tarihinden itibaren geçerlidir) tarafından belirlenmiştir.

Türler	Duyarlılık (≤)	Dayanıklılık (>)
Staphylococcus spp.	Not [A]	Not [A]
Streptococcus grup A,B,C ve G	Not [B]	Not [B]
Viridans grubu streptokoklar	0,5 mg/L	0,5 mg/L
FK/FD (türle ilgili olmayan) sınır değerleri	1 mg/L	2 mg/L

[A]Stafilokokların sefalosporinlere duyarlılığı, sınır değerleri olmayan ve stafilokokal enfeksiyonlar için kullanılmaması gereken sefiksim, seftazidim, seftazidime-avibaktam, seftibuten ve seftolozan-tazobaktam dışındaki sefoksitin duyarlılığından çıkarılır. Bazı metisiline dirençli S. aureus, seftarolin ve seftobiprole duyarlıdır.
[B]A, B, C ve G streptokok gruplarının sefalosporinlere duyarlılığı, benzilpenisilin duyarlılığından çıkarılır.

Mikrobiyolojik duyarlılık
Aşağıdaki tablo, in vitro ve in vivo verilere dayalı olarak hassas veya dirençli olarak sınıflandırılan klinik olarak ilgili patojenleri göstermektedir. Sefazolin bazı türlere karşı in vitro etkilidir ancak klinik olarak etkili değildir, dolayısıyla bu türler burada dirençli olarak sınıflandırılmıştır.

Edinilmiş direncin prevalansı, seçilen türler için coğrafi olarak ve zamanla değişebilir ve yerel bilgiler, özellikle şiddetli enfeksiyonları tedavi ederken tercih edilir. Gerekirse, yerel direnç prevalansı sefazolin etkililiğinin sorgulanabilir olduğu durumlarda uzman tavsiyesi alınmalıdır.

Özellikle şiddetli enfeksiyonlar veya tedavinin başarısız olması durumunda, mikroorganizmanın tanımlanmasını ve sefazolin duyarlılığını içeren bir mikrobiyolojik teşhis yapılmalıdır.

Yaygın olarak duyarlı türler
Aerob Gram-pozitif
*Staphylococcus aureus (*metisiline duyarlı)

Kazanılmış direncin sorun olabileceği türler
Aerob Gram-pozitif
Grup A, B, C ve G beta hemolitik streptokoklar
Staphylococcus epidermidis (metisiline duyarlı)
Streptococcus pneumoniae
Aerob Gram-negatif
Haemophilus influenzae

Doğal olarakdirençli mikroorganizmalar
Aerob Gram-pozitif
*Staphylococcus aureus (*metisiline dirençli)
Aerob Gram-negatif
Citrobacter spp.
Enterobacter spp.
Klebsiella pneumoniae
Morganella morganii
Proteus mirabilis
Proteus stuartii
Proteus vulgaris
Pseudomonas aeruginosa
Serratia spp.

5.2. Farmakokinetik özellikleri

Genel özellikler

Emilim
Sefazolin parenteral olarak uygulanır. 500 mg intramüsküler enjeksiyonu takiben yaklaşık bir saat sonra elde edilen maksimum serum seviyeleri 20-40 mcg/mL idi. 1 g uygulamasından sonra 37-63 mcg/mL'lik maksimum serum düzeyleri elde edilmiştir.

Sağlıklı bireylerde 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.

Aşağıdaki tablo, 1 g'lık tek bir dozun intravenöz enjeksiyonundan sonra sefazolin'in ortalama serum konsantrasyonunu göstermektedir.

1g intravenöz uygulamadan sonra serum konsantrasyonu (mcg/mL)					
5 dakika	15 dakika	30 dakika	1 saat	2 saat	4 saat
188,4	135,8	106,8	73,7	45,6	16,5

Dağılım:
Sefazolin % 70 - % 86 oranında plazma proteinlerine bağlanır. Dağılım hacmi yaklaşık 11 L / 1,73 m2'dir. Safra kanalları tıkalı olmayan hastalara sefazolin uygulandığında, uygulamadan 90-120 dakika sonra antibiyotik seviyeleri genellikle serumdaki antibiyotik seviyelerinden daha yüksektir.
Tersine, tıkanıklığın olduğu yerlerde safradaki antibiyotik konsantrasyonları serum seviyelerinden çok daha düşüktü. İltihaplı meninksleri olan hastalarda terapötik dozların uygulanmasından sonra, beyin omurilik sıvısında 0 ila 0,4 mcg/mL arasında değişen sefazolin konsantrasyonları ölçüldü. Sefazolin iltihaplı sinoviyal zarlardan kolayca geçebilir ve eklemlerde elde edilen antibiyotik konsantrasyonu serum seviyelerine benzerdir.

Biyotransformasyon:
Sefazolin metabolize edilmez.

Eliminasyon
Serum yarı ömrü yaklaşık 1 saat 35 dakikadır. Sefazolin idrarla mikrobiyolojik olarak aktif formda atılır. 500 mg intramüsküler dozun yaklaşık % 56-89'u ilk altı saatte, % 80 ila % 100'ü 24 saat içinde atılır. 500 mg ve 1 g kas içi uygulamasından sonra idrar seviyeleri 500 – 4000 mcg/mL'ye ulaşabilir. Sefazolin esas olarak serumdan glomerüler filtrasyon ile uzaklaştırılır, renal klerensi 65 mL/dk/1,73 m^2'dir.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:
Doğrusallık/doğrusal olmayan durum ile ilgili çalışma bulunmamaktadır.

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.

Sefazolinin akut toksisitesi düşüktür.

Sefazolinin köpeklerde ve sıçanlarda 1-6 ay boyunca farklı uygulama yollarıyla tekrar tekrar uygulanması, hematolojik ve biyokimyasal parametreler üzerinde anlamlı bir etki göstermemiştir. Tavşanlarda tekrarlanan dozlardan sonra renal toksisitesi gözlenmiştir, ancak köpeklerde veya sıçanlarda gözlenmemiştir. Sefazolin teratojenik veya embriyotoksik aktivite göstermemiştir.

Sefazolin'in mutajenitesi ve karsinojenitesi ile ilgili herhangi bir çalışma mevcut değildir

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Her çözücü ampulde:
Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

Hazırlanan çözelti diğer antibiyotiklerle (aminoglikozitler dahil) karıştırılmamalıdır.

Bu tıbbi ürün, Bölüm 6.1'de belirtilenler dışında başka tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır.

6.3. Raf ömrü

36 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25ºC altındaki oda sıcaklığında saklayınız. Işıktan koruyunuz.

Rekonstütiye edildikten sonra oda sıcaklığında 24 saat, buzdolabında (2-8°C'de) 96 saat dayanıklıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Kutuda, kauçuk tıpalı, metal kapşonlu, renksiz Tip III cam flakonda toz (1 adet) ve 4 ml enjeksiyonluk su içeren renksiz Tip I cam ampulde çözücü (1 adet).

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

Kullanılmamış olan ürünler ya da materyaller "Tıbbi atıkların kontrolü yönetmeliği" ve "Ambalaj Atıklarının Kontrolü yönetmelikleri"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Menarini Sağlık ve İlaç Sanayi Tic. A.Ş.
Maslak Mah. Sümer Sok. No: 4
Maslak Office Building Kat: 7-8
34485 Maslak, Sarıyer/İstanbul
Tel.: (212) 467 11 11
Fax: (212) 467 12 12

8. RUHSAT NUMARASI

187/85

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 06.07.1998
Ruhsat yenileme tarihi: 06.07.2008

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ