

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI
CEFOBID 1g IM/IV flakon

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM
Etkin madde:

Sefoperazon Sodyum Kristalin Steril 1,112g*

* %96,70 Sefoperazon (anhidrozo serbest asit) potans üzerinden hesaplanmıştır.
%7,5 dolum fazlalığı içermektedir.

Yardımcı maddeler:
Yardımcı madde yoktur.

3. FARMASÖTİK FORM
Kas içi (IM) ve damar içi (IV) enjektabl toz içeren flakon.
Beyaz veya hafif sarımsı toz.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Monoterapi:

CEFOBID, 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
- İnflamatuvar pelvik hastalık, endometrit, gonore ve diğer genital yol enfeksiyonları

Profilaksi:

CEFOBID, abdominal, jinekolojik, kardiyovasküler ve ortopedik cerrahi müdahale uygulanan hastalarda post operatif enfeksiyonlara karşı profilaktik olarak kullanılabilir.

Kombine tedavi:

Enfeksiyonların çoğu, geniş etki spektrumundan ötürü, tek başına CEFOBID ile yeterli şekilde tedavi edilebilir. Bununla beraber, kombine tedavi endikasyonu mevcutsa, CEFOBID diğer antibiyotiklerle beraber kullanılabilir.

Şayet aynı zamanda bir aminoglikozid kullanılacaksa, tedavi süresince renal fonksiyonlar kontrol edilmelidir (Bkz. Bölüm 4.2 ve 6.2).

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji

Yetişkinler

Doktor tarafından başka şekilde tavsiye edilmediği takdirde, CEFOBID'in mutad yetişkin günlük dozu 2 ile 4 g'dır ve 12 saatlik aralarla eşit bölünmüş dozlarda uygulanır.

Şiddetli enfeksiyonlarda, günlük total doz 8 g'a kadar yükseltilebilir ve 12 saatlik aralarla eşit bölünmüş dozlar halinde verilir. Günde 12 g, 8 saatte bir eşit bölünmüş dozlarla uygulanmıştır. Eşit olarak bölünmüş günde 16 g'a kadar dozların komplikasyon görülmeden verildiği bildirilmiştir. Duyarlılık testleri neticeleri belli olmadan tedaviye başlanabilir.

Komplikasyonsuz gonokoksik üretrit için tavsiye edilen doz 500 mg'lık tek bir IM enjeksiyondur.

İlaç derin, kas içi olarak gluteus maximus veya ön uyluk bölgesi büyük kas kütlelerine zerk edilmelidir.

Uygulama sıklığı ve süresi:

Yetişkinler ve çocuklar

Aralıklı intravenöz infüzyon: CEFOBID'in 1 veya 2 gramlık flakonlarının her biri 20-100 mL uygun steril intravenöz solüsyon (enjeksiyonluk steril su, %5 dekstroz veya %5 dekstroz ile birlikte Ringer laktat veya %0,9 ya da %0,2'lik sodyum klorür solüsyonu; %10 dekstroz solüsyonu; laktatlı Ringer solüsyonu; %0,9 sodyum klorür solüsyonu) ile seyreltilmeli ve 15 dakika ile 1 saat süre zarfında infüze edilmelidir. Şayet enjeksiyon için steril su tercih edilmiş ise flakona 20 mL'den fazla konulmamalıdır.

Sürekli intravenöz infüzyon: CEFOBID'in beher gramı 5 mL enjeksiyonluk steril suda veya enjeksiyonluk bakteriyostatik suda çözülmesi ve uygun intravenöz seyreltici ilave edilmelidir.

Direkt intravenöz enjeksiyon: İlaç, nihai konsantrasyonu 100 mg/mL olmak üzere uygun bir çözücüde eritildikten sonra en az üç ila beş dakikalık bir sürede verilmelidir. Her uygulama için maksimum CEFOBID dozu erişkinlerde 2 g ve çocuklarda 50 mg/kg olmalıdır.

Cerrahi müdahalelerde antibiyotik profilaksisi: Ameliyattan 30-90 dakika önce bir veya iki gram IV uygulanmalıdır. Bu doz 12 saatte bir uygulanabilirse de, vakaların çoğunda 24 saatten daha uzun süre uygulama gerekmez. Enfeksiyon ihtimalinin yüksek olduğu (örn. kolo-rektal cerrahi) veya enfeksiyon oluşmasının zararlı olduğu özellikle bilinen ameliyatlarda (örn. açık kalp cerrahisi veya prostetik artroplastisi) CEFOBID'in profilaktik uygulamasına ameliyat bitiminden itibaren 72 saat devam edilebilir.

İntramüsküler enjeksiyon: 2 g CEFOBID, 8 mL enjeksiyonluk steril suda çözülür ve derin intramüsküler enjeksiyon uygulanır. Acıyı önlemek için, CEFOBID'e %2 lidokain katılabilir. Bunun için, ilk adım olarak, 5,2 mL enjeksiyonluk su (iki maddenin geçimsizliğinden dolayı) CEFOBID'e ilave edilir ve ardından 1,8 mL %2 lidokain eklenir (son hacim 8 mL).

Uygulama şekli:

Damar (IV) veya kas(IM) içine uygulanır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**Böbrek/Karaciğer yetmezliği:**

Böbrekle atılma CEFOBID'in ana itrah yolu olmadığı için böbrek yetmezliği olan hastalarda günde 2-4 g'lık mutad dozlar verilebilir. Glomerüler filtrasyon hızı 18 mL/dakika'nın altında olan veya serum kreatinin seviyesi 3,5 mg/dL'nin üstünde olan hastalarda maksimum CEFOBID dozu günde 4 g olmalıdır.

Hemodiyaliz sırasında CEFOBID serum yarı ömrü hafifçe azalır. Bu sebepten dozlar, diyaliz periyodunu takip edecek şekilde ayarlanmalıdır.

Karaciğer fonksiyon bozukluğu ve/veya safra yolları tıkanıklığı olan hastalarda serum yarılanma ömrü genellikle uzar ve sefoperazonun böbrek atılımı artar.

Karaciğer ve böbrek yetmezliği olan hastalarda kullanım

Ciddi safra yolları obstrüksiyonu, ciddi karaciğer hastalığı veya eşlik eden renal bozukluğu olan kişilerde serum sefoperazon konsantrasyonları izlenmeli ve gereğine göre doz ayarlaması yapılmalıdır. Bu vakalarda serum konsantrasyonları yakından takip edilemiyorsa günlük doz 2 g'ı aşmamalıdır.

Pediyatrik popülasyon (1 ay-11 yaş):

CEFOBID pediyatrik hastalarda kullanılmakla birlikte, bu yaştaki hasta gruplarında etkililiği ve güvenliliği değerlendirilmemiştir. Sefoperazon, bebek ve çocuklarda bölünmüş dozlar halinde her 8 ila 12 saatte bir, günde 50-200 mg/kg olacak şekilde uygulanmalıdır. Maksimum doz günde 12 g'ı geçmemelidir.

Geriyatrik popülasyon:

Geriyatrik popülasyonda farmakokinetik parametreler için yeterli veri mevcut değildir.

Tedavi süresi

Tedavinin süresi hastalığın seyrine bağlıdır. CEFOBID tedavisi, hastanın ateşi normale döndükten sonra en az 3 gün devam ettirilmelidir.

Kombinasyon tedavisi

Ciddi, yaşamı tehdit eden enfeksiyonu olan hastalarda, CEFOBID ile bir aminoglikozid kombinasyonu tedavisi endike olabilir. Fiziksel uyumsuzluk nedeniyle, iki ilacın aynı anda karıştırılmaması veya aynı bölgeye enjekte edilmemesi gerekir. Solüsyonlar, enjeksiyondan kısa bir süre önce hazırlanmalıdır. (Bkz. Bölüm 4.5 ve Bölüm 6.2)

Aminoglikozidlerle kombine tedavide böbrek fonksiyonları dikkatli bir şekilde izlenmelidir (Bkz. Bölüm 4.4). Bu vakalarda ayrıca aminoglikozid kontrendikasyonları da düşünülmelidir.

4.3. Kontrendikasyonlar

Sefoperazon sodyuma ve/veya diğer sefalosporinlere alerjisi olduğu bilinen penisilinlere duyarlı hastalarda çapraz alerji durumu düşünülmelidir. K vitamini uygulaması kontrendike olan hastalarda (özellikle kanamaya eğilimi olan) CEFOBID kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Aşırı duyarlılık

Beta laktam veya sefalosporin tedavisi gören hastalarda, ciddi ve nadiren ölümcül olabilen aşırı duyarlılık (anafilaktik) reaksiyonları bildirilmiştir. Birden çok alerjene karşı aşırı duyarlılık hikayesi olan hastalarda bu reaksiyonların görülme olasılığı daha fazladır.

CEFOBID tedavisine başlamadan önce, hastanın geçmişinde Sefalosporin, penisilin ve diğer ilaçlara karşı aşırı duyarlılık reaksiyonu olup olmadığı iyice soruşturularak tespit edilmelidir. Penisiline hassas kişilere, bu ilaç, ihtiyatlı şekilde verilmelidir. Antibiyotikler, herhangi formda alerjisi olan hastalara, özellikle ilaç alerjisi olanlara ihtiyatla verilmelidir.

Alerjik bir reaksiyon ortaya çıktığı takdirde ilaç kesilmeli ve gerekli tedavi başlatılmalıdır. Ciddi anaflaktoid reaksiyonlar derhal adrenalin ile acil tedaviyi gerektirir. Endikasyona göre oksijen, intravenöz steroidler ve intübasyon dahil havayolunu açık tutma önlemleri uygulanmalıdır.

Sefoperazon tedavisinde, hastalarda, toksik epidermal nekroliz (TEN), Stevens-Johnson sendromu (SJS) ve dermatit ekfoliyatif gibi ciddi ve zaman zaman ölümcül deri reaksiyonları bildirilmiştir. Ciddi bir cilt reaksiyonu ortaya çıkarsa sefoperazon kesilmeli ve uygun tedavi başlanmalıdır (Bkz. Bölüm 4.8).

Karaciğer yetmezliğinde kullanım

CEFOBID, yoğun olarak safra ile atılır. Karaciğer hastalığı ve/veya safra yolları obstrüksiyonu olan kişilerde CEFOBID'in serum yarı ömrü genellikle uzar ve idrarla itrahi artar. Şiddetli hepatik disfonksiyon mevcudiyetinde bile, safrada terapötik konsantrasyonlar elde edilir ve ilacın yarı ömründe yalnızca 2-4 misli bir artma görülür (Bkz. Bölüm 4.2).

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 CEFOBID serum konsantrasyonları kontrol edilmeli ve gerektiği şekilde doz ayarlanmalıdır. Bu vakalarda serum konsantrasyonları yakından takip edilemiyorsa günlük doz 2 g'ı aşmamalıdır.

Hemodiyaliz sırasında CEFOBID serum yarı ömrü hafifçe azalır. Bu sebepten dozlar, diyaliz periyodunu takip edecek şekilde ayarlanmalıdır.

Genel

Sefoperazon ile ölüme varabilen ciddi kanama vakaları rapor edilmiştir. Bu riske en çok maruz kalanlar, yeterli beslenemeyen, malabsorbsiyon durumu gösteren veya uzun süreli intravenöz beslenmede olan hastalardır.

Bu hastalar kanama, trombositopeni ve hipoprotrombinemi bulguları açısından izlenmelidir. Israrlı kanama var ise ve bununla ilgili alternatif bir açıklama yapılamıyorsa sefoperazon kesilmelidir.

Hemoraji riskini arttıran faktörler, maligniteler, hepatik ve/veya böbrek fonksiyonları bozukluğu, yaşlılık, trombositopeni, hemorajik eğilimleri indükleyen veya arttıran (örn., hemofili, gastrointestinal ülserler), uzun süreli antibiyotik tedavisini içeren dahil

sonucunda hemorajiye sebep olan durumlar sayılabilir. Bu hastalarda protrombin zamanı izlenmeli ve gerekiyorsa ekzojen K vitamini uygulanmalıdır.

Diğer antibiyotiklerle de olduğu gibi, uzun süre CEFOBID uygulanması, duyarlı olmayan organizmaların aşırı üremesine yol açabilir. Tedavi süresince hastalar dikkatle gözlenmelidir.

Diğer herhangi bir güçlü sistemik ajanda olduğu gibi, uzun süreli tedavi sırasında organ sistem disfonksiyonlarının periyodik olarak kontrol edilmesi önerilmektedir. Bu, renal, hepatik ve hemopoetik sistemleri kapsar. Bu durum, özellikle infantlarda önemlidir.

Clostridium difficile ile ilişkili diyare (CDAD), sefoperazon 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 kullanan tüm diyare hastalarında dikkate alınmalıdır. CDAD'nın antibakteriyel ajanların verilmesinden 2 ay sonra ortaya çıktığı rapor edildiği için medikal hikayeye dikkat edilmelidir. Ciddi ve ısrarcı diyare durumunda sefoperazon hemen kesilmeli ve uygun tedavi başlanmalıdır (örn. Oral vankomisin günde 4 defa 250 mg).

Peristaltik hareketi inhibe edici ilaçlar kontrendikedir. Medikal geçmişinde enterokolit olan hastalarda sefoperazon dikkatli verilmelidir. Sefoperazon tedavisinden sonra ve 5 gün süreyle, alkol tüketiminden ve alkol içeren ilaçların uygulamasından kaçınılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.5).

Bebeklerde kullanım

Prematür ve yeni doğanlarda kapsamlı olarak çalışılmamıştır. Bu nedenle, tedavi gören prematüre çocuklarda ve yeni doğanlarda tedaviye başlamadan önce yarar ve potansiyel riskler iyice tartılarak karar verilmelidir (Bkz. Bölüm 5.3).

Kernikterus olan yeni doğanlarda CEFOBID bilirubini, plazma proteinine bağlanma yerlerinden ayırmaz.

Bu tıbbi ürün 0,038 g 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

CEFEBID tedavisi süresince ve son dozdan 5 gün sonrasına kadar alkol alan kişilerde disülfiram benzeri reaksiyon (kızarma, terleme, baş ağrısı ve taşikardi) bildirilmiştir. Bu nedenle, sefoperazon tedavisi süresince ve son dozdan 5 gün sonrasına kadar alkol tüketiminden kaçınılmalıdır. Oral veya parenteral yoldan suni beslenme gereken hastalarda etanol içeren solüsyonlar kullanılmamalıdır.

Sefoperazon ile birlikte yüksek dozlarda heparin ve oral koagülanların uygulanması durumunda koagülasyon parametreleri düzenli ve sık aralıklarla takip edilmelidir. Bu

aynı zamanda trombosit fonksiyonunu etkileyen maddelerin birlikte uygulanması için de geçerlidir.

Aminoglikozidler ile birlikte sefalosporinlerin uygulanması ile nefrotoksik reaksiyonlar meydana geldiğinden, renal fonksiyon takip edilmelidir. Aminoglikozid ile kombinasyon tedavisi uygulanacak ise, bu iki ilaç fiziksel geçimsizlikleri nedeniyle birlikte uygulanmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.2 ve 6.2).

CEFOBID ile furosemidin birlikte uygulanmasıyla renal fonksiyonlarda bozulma gözlenmemesine rağmen, sefalosporinler ve güçlü etkili salüretik ilaçların birlikte kullanılmasının renal fonksiyonlarda bozulmaya yol açabileceği akılda tutulmalıdır.

İlaç ve laboratuvar testleri arasında etkileşme
Fehling veya Benedict solüsyonları ile idrarda glukoz için yanıtıcı pozitif reaksiyon görülebilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik popülasyon:

Herhangi bir etkileşim çalışması 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

Hamile kadınlarda yapılmış yeterli ve tam kontrollü bir çalışma yoktur. Hayvanlar üzerinde yapılan üreme deneyleri insanların vereceği cevaplar için her zaman doğru bir gösterge olmadığından, bu ilaç, hamilelik döneminde sadece hayatı tehdit edici bir durum varsa kullanılmalıdır.

Laktasyon dönemi

Sefoperazon çok az miktarlarda anne sütü ile atılmaktadır. Emzirme döneminde sefoperazon kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Fare, sıçan ve maymunlarda, insan dozlarınının 10 misline kadar çıkan dozlarla yapılan üreme çalışmalarında CEFOBID'e bağlı hiç bir fertilite bozukluğu veya fetüs üzerinde zararlı etki belirtisi görülmemiştir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Sefoperazon ile mevcut klinik deneyime göre, hastanın araç ve makine kullanma kabiliyetinin bozulması beklenmemektedir.

4.8. İstenmeyen etkiler

İstenmeyen etkiler aşağıdaki kategorilere göre listelenmiştir:

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 ($<1/10.000$); bilinmiyor: eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor.

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Çok yaygın : Hemoglobinde azalma, hematokritte azalma, eozinofili
Yaygın :Nötropeni (uzun süreli uygulama ile ilişkili ve geriye dönüşümlüdür), Coombs direk testinde nötrofil sayısında azalma pozitif trombositopeni*
Yaygın olmayan : Hipoprotrombinemi
Bilinmiyor : Koagülopati*

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın : Hipersensitivite
Bilinmiyor :Anafilaktik şok, anafilaktik reaksiyon, anafilaktoid reaksiyon (şok dahil)

Vasküler hastalıkları

Yaygın : Enjeksiyon bölgesinde flebit
Yaygın olmayan : Hemoraji
Bilinmiyor : Şok*

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın : Diyare
Yaygın olmayan : Kusma*, mide bulantısı
Bilinmiyor : Psödomembranöz kolit*

Hepato-biliyer hastalıklar

Yaygın :Alanin aminotransferazda (SGPT) artış, aspartat aminotransferazda (SGOT) artış, alkalın fosfatazda artış, sarılık

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın : Kaşıntı*, makülopapüler deri döküntüleri, ürtiker
Bilinmiyor :Toksik epidermal nekroliz*, Stevens-Johnson sendromu*, dermatit ekfoliatif

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Bilinmiyor : BUN ve serum kreatininde artış (geçici)

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın : Enjeksiyon yerinde ağrı
Yaygın olmayan : İlaça bağlı ateş, pireksi*
Bilinmiyor : Baş ağrısı, soğuk hissi

*Pazarlama sonrası karşılaşılan istenmeyen etkiler

Aşırı duyarlılık: Bu reaksiyonlar, daha çok alerji hikayesi olanlarda, özellikle penisilin alerjisi olan hastalarda görülmüştür.

Hepato-biliyer bozukluklar: SGOT, SGPT ve alkalın fosfataz seviyelerinde geçici bir artış gözlenmiştir.

Gastrointestinal hastalıklar: Bunların çoğu hafif veya orta şiddettedir. Bütün vakalarda, bu semptomlar semptomatik tedaviye cevap vermiş veya tedavinin kesilmesiyle ortadan kalkmıştır.

Lokal reaksiyonlar : CEFOBID, intramüsküler uygulamadan sonra çok iyi tolere edilir.

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'ne (TÜFAM) 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

Sefoperazon sodyumun akut toksisitesi 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'da yüksek konsantrasyonda bulunmasının nörolojik etkilere yol açabileceği gerçeği ve nöbete yol açma potansiyeli göz önünde tutulmalıdır. Sefoperazon 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: Sistemik kullanılan antiinfektifler/Sefalosporin (3. kuşak)
ATC Kodu: J01DD12

Etki mekanizması:

Sefoperazon, bakteri hücre duvarının sentezini inhibe ederek bakterisidal etki gösteren yarı-sentetik geniş spektrumlu bir sefalosporindir. Diğer tüm sefalosporinler gibi hücre reseptörlerine (penisilin bağlayan proteinler) bağlanarak ve transpeptidaz reaksiyonu inhibe ederek, selektif olarak peptidoglikan sentezi bloke edilir.

CEFEBID, *in vitro* olarak, klinik yönden önemli çok çeşitli organizmalara karşı etkilidir ve bir çok beta laktamazların degradasyonuna karşı dirençlidir.

Sefoperazon *in vitro* olarak duyarlı Gram pozitif ve Gram negatif bakterilere karşı konstanstrasyona bağlı olarak hızlı bakterisidal etki gösterir. Enfekte hayvan modellerinde, EAA (eğri altı alan) /MIK ve Cmaks değerleri etkililiği belirleyen FK/FD faktörleridir.

Duyarlı organizmalar arasında şunlar vardır:

Gram pozitif organizmalar:

Staphylococcus aureus (Penisilnaz 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 streptokoklar

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*'lar

Acinetobacter calcoaceticus 'un bazı suşları

Neisseria gonorrhoeae

Neisseria meningitidis

Bordetella pertussis

Yersinia enterocolitica

Anaerobik Organizmalar:

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

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

Gram negatif basiller (*Fusobacterium* türleri, birçok *Bacteroides fragilis* suşları, diğer *Bacteroides* türleri dahil).

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Tek doz CEFEBID yüksek serum, safra ve idrar seviyeleri oluşturur. Tablo 1'de sağlıklı gönüllü kişilerde, 1, 2, 3 veya 4 g ilacın 15 dakika süre ile sabit hızdaki tek bir intravenöz infüzyonu, ya da 1 veya 2 g ilacın bir defada intramüsküler enjeksiyonundan sonra oluşan CEFEBID serum konsantrasyonları görülmektedir. Probenesid'in CEFEBID serum konsantrasyonları üzerine hiç bir etkisi yoktur.

TABLO 1. SEFOPERAZON SERUM KONSANTRASYONLARI

Uygulama Sonrası Ortalama Serum Konsantrasyonları (mcg/mL)

| Doz/veriliş yolu | 0* | 0,5 saat | 1 saat | 2 saat | 4 saat | 8 saat | 12 saat |
|------------------|------|----------|--------|--------|--------|--------|---------|
| 1 g IV | 153 | 114 | 73 | 38 | 16 | 4 | 0,5 |
| 2 g IV | 252 | 153 | 114 | 70 | 32 | 8 | 2 |
| 3 g IV | 340 | 210 | 142 | 89 | 41 | 9 | 2 |
| 4 g IV | 506 | 325 | 251 | 161 | 71 | 19 | 6 |
| 1 g IM | 32** | 52 | 65 | 57 | 33 | 7 | 1 |
| 2 g IM | 40** | 69 | 93 | 97 | 58 | 14 | 4 |

- * İnfüzyon sonu 0. saatten başlamak üzere ortalama serum konsantrasyonları
- ** Enjeksiyondan 15 dakika sonra elde edilen değerler

Dağılım:

CEFOBID, test edilen bütün vücut sıvı ve dokularında terapötik seviyelere erişir. Bunlar arasında asit sıvısı ve serebrospinal (menenj enflamasyonu olan hastaların) sıvısı, idrar, safra ve safrakesesi duvarı, balgam ve akciğer, bademcik ve sinüs muköz membranı, atrial apendaj, böbrek, üreter, prostat ve testis, uterus ve Fallop tüpleri, kemik, göbek kordonu kanı ve amniotik sıvı da bulunur.

İntravenöz ve intramüsküler uygulamanın ardından plazma konsantrasyonlarında doz orantılı artış görülmüştür. İnamüsküler uygulamanın ardından 1-2 saat içinde plazma pik seviyelerine ulaşılır. Sefoperazon plazma proteinlerine %90 oranında bağlanır, dağılım hacmi 0,15 L/kg vücut ağırlığıdır. Serebrospinal sıvıda (özellikle menenjitli hastalarda), peritoneal sıvıda, balgamda, safrada, idrar, tonsillalar, sinüs muköz membranda, kardiyak kasında, akciğerlerde, safra kesesi duvarında, böbreklerde, prostatta, testiste, uterusu, fallopi tüplerinde, kemiklerde terapötik konsantrasyonlarda görülür. Sefoperazon plasentayı geçerek terapötik konsantrasyonlarda kordon kanı ve amniyon sıvısında görülür.

Biyotransformasyon:

Sefoperazonun %1'den daha az kısmı ise metabolize edilir.

Eliminasyon:

CEFOBID safra ve idrar ile atılır. Maksimum safra konsantrasyonları, ilacın uygulanmasından bir ila üç saat içinde elde edilir ve aynı andaki serum konsantrasyonlarının 100 katına kadar yükselebilir. Biliyer yol obstrüksiyonu olmayan hastalarda 2 g intravenöz bolus enjeksiyonundan sonra CEFOBID'in safra konsantrasyonları 30 dakika içinde 66 mikrogram/mL'den 3 saat sonra 6000 mikrogram/mL'ye kadar değişir.

Renal fonksiyonu normal kişilerde değişik uygulama yolları ve dozlardan sonra, 12 saatlik sürede CEFOBID'in ortalama % 20-30'u idrarda bulunur. 2 g'lık dozun 15 dakikada infüzyonundan sonra 2200 mikrogram/mL'yi aşan doruk idrar konsantrasyonları elde edilmiştir. 2 g intramüsküler enjeksiyondan sonra ise takriben 1000 mikrogram/mL'lik doruk idrar konsantrasyonları elde edilmiştir.

Normal kişilerde, CEFOBID'in mükerrer kullanımına bağlı olarak bir birikim meydana gelmemiştir. CEFOBID'in düşük doğum ağırlıklı yeni doğanlardaki yarılanma ömrü 6-10 saattir.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Mevcut değil.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Karaciğer Yetmezliği:

Karaciğer disfonksiyonu olan kişilerde, serum yarı ömrü uzar, idrarla itrahi artar. Hem karaciğer, hem böbrek yetmezliği olan kişilerde ise CEFOBID, serumda birikebilir.

Böbrek Yetmezliği:

Normal kişilerde ve böbrek yetmezliği olan hastalarda doruk serum konsantrasyonları, EAA ve serum yarı ömrü aynıdır.

5.3. Klinik öncesi güvenilirlik verileri

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 uygulanması; testis ağırlığında azalma, spermatojenezde duraklama, azalmış germinal hücre miktarı sertoli hücre sitoplazmasında vakuol teşekkülü ile sonuçlanmıştır. Lezyonların şiddeti 100 mg - 1000 mg/kg/gün sınırları içinde doza bağımlı kalmıştır; düşük doz spermatozoidlerde 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.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Yardımcı madde yoktur.

6.2. Geçimsizlikler

Sefoperazon, Bölüm 6.6'da belirtilen solüsyonlar hariç diğer ilaçlarla karıştırılmamalıdır.

Aminoglikozidler

CEFOBID ve aminoglikozid solüsyonları direkt olarak karıştırılmamalıdır, çünkü aralarında fiziki bir geçimsizlik mevcuttur. Eğer CEFOBID ile bir aminoglikozidin kombinasyon halinde verilmesi gerekiyorsa (Bkz. Bölüm 4.1) bu, birbirini takip eden intermittan intravenöz infüzyonlar halinde gerçekleştirilebilir. Bunun için ayrı bir sekonder intravenöz tüp kullanılmalı ve esas intravenöz tüp iki doz arasında uygun bir sulandırıcı ile yeterli derecede irriga edilmelidir. CEFOBID'in aminoglikozidden önce uygulanması tavsiye edilir.

6.3. Raf ömrü

Sulandırılmadan önce 25 °C'nin altındaki oda sıcaklığında ve kuru bir yerde ışıktan korunarak saklanması koşuluyla 24 ay dayanıklıdır.

Aşağıdaki parenteral sulandırıcılar ve yaklaşık sefoperazon konsantrasyonlar, belirtilen şartlar altında, gösterilen zaman süreleri için stabil CEFOBID solüsyonları sağlar. Kontrollü oda sıcaklığında (15° - 25° C) yaklaşık 24 saat muhafaza edilebilirler (belirtilen zaman süresinde kullanılmamış solüsyon miktarları atılmalıdır).

| Çözeltiler | Yaklaşık konsantrasyonlar |
|--|---------------------------|
| Bakteriostatik su (enjeksiyona mahsus) | 300 mg/mL |
| %5 Dekstroz solüsyonu | 2 mg - 50 mg/mL |
| %5 Dekstroz ve Laktatlı Ringer solüsyonu | 2 mg - 50 mg/mL |
| %5 Dekstroz ve % 0,9 Sodyum klorür sol. | 2 mg - 50 mg/mL |
| %5 Dekstroz ve % 0,2 Sodyum klorür sol. | 2 mg - 50 mg/mL |
| %10 Dekstroz sol. | 2 mg - 50 mg/mL |
| Laktatlı Ringer sol. | 2 mg/mL |
| %0,5 Lidokain hidroklorür sol. | 300 mg/mL |
| %0,9 Sodyum klorür sol. | 2 mg -300 mg/mL |
| Normosol M ve % 5 Dekstroz sol. | 2 mg - 50 mg/mL |

| | |
|--------------------------------|-----------------|
| Normosol R | 2 mg - 50 mg/mL |
| Steril su (enjeksiyona mahsus) | 300 mg/mL |

Sulandırılmış CEFOBID solüsyonları cam veya plastik enjektörlerde ya da cam veya fleksibl plastik parenteral solüsyon kaplarında buzdolabında (2° - 8° C) yaklaşık 5 gün muhafaza edilebilirler.

| Çözeltiler | Yaklaşık konsantrasyonlar |
|--|---------------------------|
| Bakteriostatik su (enjeksiyona mahsus) | 300 mg/mL |
| %5 Dekstroz solüsyonu | 2 mg - 50 mg/mL |
| %5 Dekstroz ve %0,9 Sodyum klorür sol. | 2mg - 50 mg/mL |
| %5 Dekstroz ve %0,2 Sodyum klorür sol. | 2 mg - 50 mg/mL |
| Laktatlı Ringer solüsyon | 2 mg/mL |
| % 0,5 Lidokain hidroklorür sol. | 300 mg/mL |
| % 0,9 Sodyum klorür sol. | 2 mg - 300 mg/mL |
| Normosol M ve % 5 Dekstroz sol. | 2 mg - 50 mg/mL |
| Normosol R | 2 mg - 50 mg/mL |
| Steril su (enjeksiyona mahsus) | 300 mg/mL |

Sulandırılmış CEFOBID solüsyonları cam veya plastik enjektörlerde ya da cam veya fleksibl plastik parenteral solüsyon kaplarında buzlukta (-20° ila - 10° C) yaklaşık 3 hafta muhafaza edilebilirler.

| Çözeltiler | Yaklaşık konsantrasyonlar |
|--|---------------------------|
| % 5 Dekstroz sol. | 50 mg/mL |
| % 5 Dekstroz ve % 0,9 Sodyum klorür sol. | 2 mg/mL |
| % 5 Dekstroz ve % 0,2 Sodyum klorür sol. | 2 mg/mL |

5 Hafta

| | |
|----------------------------------|-----------|
| %0,9 Sodyum klorür sol. | 300 mg/mL |
| Steril su (enjeksiyona mahsus) | 300 mg/mL |

Sulandırılmış CEFOBID solüsyonları cam veya plastik enjektörlerde ya da cam veya fleksibl plastik parenteral solüsyon kaplarında muhafaza edilebilirler.

Donmuş solüsyonlar kullanılmadan önce oda ısısında eritilmelidir. Eritildikten sonra kullanılmayan bölüm atılmalıdır. Tekrar dondurulmamalıdır.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

Flakonlar 25°C altındaki oda sıcaklığında ve kuru bir yerde saklanmalıdır. Işıktan korunmalıdır. Sulandırılmış çözelti 15°C-25°C arasında 24 saat, buzdolabında saklandığında (2°C - 8°C) 5 gün stabildir. Çözündürüldükten sonra ışıktan korunması gerekmektedir.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Her CEFOBID 1g flakonu, 1 g kristalize sodyum sefoperazon ihtiva eder. Steril ve apirojendir.

Her bir çözücü ampulde 10 mL enjeksiyonluk su bulunur.

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

CEFOBID steril toz flakonları başlangıçta, aşağıda Tablo 2’de sıralanan intravenöz tatbikata uygun sulandırma solüsyonlarının herhangi biri ile ve sefoperazonun gramı başına en az 2,8 mL eklenerek sulandırılabilir. Sulandırmada kolaylık için 1 g CEFOBID başına 5 mL uygun solüsyon kullanılması önerilir.

Tablo 2 Başlangıç sulandırması için solüsyonlar

%5 Dekstroz solüsyonu
%5 Dekstroz ve %0,9 Sodyum klorür solüsyonu
%5 Dekstroz ve %0,2 Sodyum klorür solüsyonu
%10 Dekstroz solüsyonu
%0,9 Sodyum klorür solüsyonu
Normosol M ve %5 Dekstroz solüsyonu
Normosol R
Steril su (enjeksiyona mahsus)

Bu şekilde elde edilen çözeltinin tümü daha sonra intravenöz infüzyon için Tablo 3’deki mayilerden herhangi biri ile tekrar sulandırılmalıdır:

Tablo 3 İntravenöz infüzyon sıvıları

%5 Dekstroz solüsyonu
%5 Dekstroz ve Laktatlı Ringer solüsyonu
%5 Dekstroz ve %0,9 Sodyum klorür solüsyonu
%5 Dekstroz ve %0,2 Sodyum klorür solüsyonu
%10 Dekstroz solüsyonu
Laktatlı Ringer solüsyonu
%0,9 Sodyum Klorür solüsyonu
Normosol M ve %5 Dekstroz solüsyonu
Normosol R

İntramusküler uygulama

İntramusküler enjeksiyon için solüsyonlar enjeksiyona mahsus steril su veya enjeksiyona mahsus Bakteriostatik su ile hazırlanabilir. 250 mg/mL’den daha yüksek konsantrasyonlar verilecekse bir lidokain solüsyonu kullanılmalıdır. Bu solüsyonlar, yaklaşık %0,5 Lidokain hidroklorür solüsyonu verecek şekilde, enjeksiyona mahsus steril su ve %2 lik Lidokain hidroklorür solüsyonu karışımı kullanılarak hazırlanmalıdır. Şu şekilde iki basamaklı bir sulandırma sistemi önerilir: Önce gerekli miktarda enjeksiyona mahsus steril su eklenerek CEFOBID toz tamamen eriyene kadar çalkalanır. Sonra gerekli miktar %2 Lidokain eklenerek karıştırılır.

| | Nihai sefoperazon konsantrasyonu | 1.Basamak steril su hacmi | 2.Basamak % 2’lik lidokain hacmi | Enjektöre çekilebilen hacim* |
|-----------|----------------------------------|---------------------------|----------------------------------|------------------------------|
| 0,5 g flk | 250 mg/mL | 1,3 mL | 0,4 mL | 2,0 mL |
| | 333 mg/mL | 0,9 mL | 0,3 mL | 1,5 mL |
| 1,0 g flk | 250 mg/mL | 2,6 mL | 0,9 mL | 4,0 mL |
| | 333 mg/mL | 1,8 mL | 0,6 mL | 3,0 mL |

| | | | | |
|-----------|------------------------|------------------|------------------|------------------|
| 2,0 g flk | 250 mg/mL 333 mg/mL | 5,2 mL 3,7 mL | 1,8 mL 1,2 mL | 8,0 mL 6,0 mL |
|-----------|------------------------|------------------|------------------|------------------|

* Yukarıda gösterilen hacimlerin çekilip enjekte edilebilmesine yeterli fazlalık mevcuttur.

İlaç derin, kas içi olarak gluteus maximus veya ön uyluk bölgesi büyük kas kütlelerine zerk edilmelidir.

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

7. RUHSAT SAHİBİ

Pfizer İlaçları Ltd. Şti.
Muallim Naci Cad. No: 55
34347 Ortaköy-İSTANBUL
Tel : 0 212 310 70 00
Faks : 0 212 310 70 58

8. RUHSAT NUMARASI

133/33

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 23.01.1984
Ruhsat yenileme tarihi: 16.07.1997- 13.12.2004- 04.07.2012

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ