

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

EKOBİD 1g IM/IV enjeksiyonluk toz içeren flakon

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Sefoperazon sodyum 1.034 g
(1 g sefoperazon eşdeğer – eksez doz hariç)

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:

EKOBİD, 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
- İnflamatuar pelvik hastalık, endometrit, gonore ve diğer genital yolu enfeksiyonları

Profilaksi:

EKOBİD, 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 EKOBİD ile yeterli şekilde tedavi edilebilir. Bununla beraber, kombine tedavi endikasyonu mevcutsa, EKOBİD diğer antibiyotiklerle beraber kullanılabilir.

Şayet aynı zamanda bir aminoglikozid kullanılacaksa, tedavi süresince renal fonksiyonlar kontrol edilmelidir (bkz. bölüm 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli ve 6.2. Geçimsizlikler).

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji

Yetişkinler

Doktor tarafından başka şekilde tavsiye edilmediği takdirde, EKOBİD'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 için, EKOBİD'in 1 g'lık flakonlarının her biri 20-100 ml uygun steril intravenöz solüsyonla 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 için, EKOBİD'in beher gramı 5 ml enjeksiyonluk steril suda veya enjeksiyonluk bakteriostatik suda çözülmeli ve uygun intravenöz seyreltici ilave edilmelidir.

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

Cerrahi müdahalelerde antibiyotik profilaksisinde 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 artroplasti) EKOBİD'in profilaktik uygulamasına ameliyat bitiminden itibaren 72 saat devam edilebilir.

Intramüsküler enjeksiyon için, 1 g EKOBİD 4 ml enjeksiyonluk steril suda çözülür ve derin intramüsküler enjeksiyon uygulanır. Acıyı önlemek için, EKOBİD'e %2'lik lidokain katılabilir. Bunun için, ilk adım olarak , 2.6 ml enjeksiyonluk su (iki maddenin geçimsizliğinden dolayı) EKOBİD'e ilave edilir ve ardından 0.9 ml %2'lik lidokain eklenir (son hacim 4 ml).

Uygulama şekli:

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

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

Böbrekle atılma EKOBİD'in ana itrah yolu olmadığı için böbrek yetmezliği olan hastalarda günde 2-4 g'lık mutad dozlar uygulandığında doz ayarlanmasına gerek yoktur. Glomerüler filtrasyon hızı 18 ml/dakika'nın altında olan veya serum kreatinin seviyesi 3.5 mg/dl'nin üstünde olan hastalarda maksimum EKOBİD dozu günde 4 g olmalıdır.

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

Karaciğer ve böbrek yetmezliği:

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):

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:

Mevcut değil.

4.3. Kontrendikasyonlar

Sefoperazon sodyuma ve/veya diğer sefalosporinlere alerjisi olduğu bilinenlerde ve K vitamini uygulaması kontrendike olan hastalarda (özellikle kanamaya eğilimi olan) EKOBİD kontrendikedir. Penisilinlere duyarlı hastalarda, çapraz alerji oluşması mümkündür.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**Aşırı duyarlılık**

EKOBİD 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 bir formda alerjisi olan hastalara, özellikle ilaç alerjisi olanlara ihtiyatla verilmelidir.

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

Karaciğer yetmezliğinde kullanım

EKOBİD, yoğun olarak safra ile atılır. Karaciğer hastalığı ve/veya safra yolları obstrüksiyonu olan kişilerde EKOBİD'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. Pozoloji ve uygulama şekli).

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

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

Genel

Diğer antibiyotiklerde olduğu gibi, EKOBİD ile tedavi edilen hastaların birkaçında vitamin K eksikliği görülmüştür. Mekanizması, büyük bir ihtimalle, normalde bu vitamini sentez eden barsak florasının baskılanmasına bağlanmıştır. Bu riske en çok maruz kalanlar, yeterli beslenemeyen, malabsorbsiyon durumu gösteren (örn: kistik fibrosis) veya uzun süreli intravenöz beslenmede olan hastalardır. Bu hastalarda protrombin zamanı kontrol edilmeli ve gerekli ise vitamin K verilmelidir.

Diğer antibiyotiklerle de olduğu gibi, uzun süre EKOBİD 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'nun antibakteriyel ajanların verilmesinden 2 ay sonra ortaya çıktığı rapor edildiği için medikal hikayeye dikkat edilmelidir.

Bebeklerde kullanım

Sefoperazon bebeklerde etkin bir şekilde kullanılır. 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 Klinik öncesi güvenlik verileri)

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

Bu tıbbi ürün 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

EKOBİD tedavisi süresince ve son dozdan 5 gün sonrasına kadar alkol alan kişilerde distüfiram 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.

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 4.1. Endikasyonlar ve 6.2 Geçimsizlikler)

EKOBİD 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 yalnız kesinlikle ihtiyaç varsa kullanılmalıdır.

Laktasyon dönemi

Sefoperazon çok az miktarlarda anne sütü ile atılmaktadır. Anne sütüne az miktarda geçmesine rağmen emziren annelere EKOBİD uygulandığında dikkatli olunmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Fare, sıçan ve maymunlarda, insan dozlarının 10 misline kadar çıkan dozlarla yapılan üreme çalışmalarında EKOBİD'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 kabiliyetini bozması 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.

Enfeksiyon ve enfestasyonlar

Bilinmeyen :Psödomembranöz kolit

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Çok yaygın :Eozinofili

Yaygın :Nötropeni (uzun süreli uygulama ile ilişkili ve geriye dönüşümlüdür), nötrofil sayısında azalma, pozitif Coombs testi, hemoglobinde azalma, hematokritte azalma

Seyrek :Hipoprotrombinemi

Bilinmeyen :Trombositopeni

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın :Aşırı duyarlılık

Bilinmeyen :Anafilaktik reaksiyon (anafilaktik şok dahil)

Vasküler hastalıkları

Bilinmeyen :Hemoraji

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın :Diyare

Yaygın olmayan :Bulantı, kusma

Hepato-biliyer hastalıklar

Yaygın :Alanin aminotransferazda artış, aspartat aminotransferazda artış, alkalın fosfatazda artış

Bilinmeyen :Sarılık

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın :Makülopapüler deri döküntüleri, ürtiker

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

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Bilinmeyen :BUN ve serum kreatininde artış (geçici)

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın :Enjeksiyon yerinde ağrı

Yaygın olmayan :Ateş, kateter infüzyon bölgesinde flebit

Bilinmeyen : Baş ağrısı, soğukluk hissi

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

EKOBİD, intramüsküler uygulamadan sonra çok iyi tolere edilir.

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

Farmakoterapötik grubu: 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 reaksiyonunu inhibe ederek, selektif olarak peptidoglikan sentezi bloke edilir.

EKOBİD, *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 bağılı olarak hızlı bakterisidal etki gösterir. Enfekte hayvan modellerinde, EAA/MIK ve C_{maks} değerleri etkililiği belirleyen FK/FD faktörleridir.

Duyarlı organizmalar arasında şunlar vardır:

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)
Streptococcus faecalis (*enterococcus*)
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 özellikleri

Genel özellikler

Emilim:

Tek doz EKOBİD 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 Sefoperazon serum konsantrasyonları görülmektedir. Probenecid’in EKOBİD serum konsantrasyonları üzerine hiçbir etkisi yoktur.

TABLO 1. SEFOPERAZON SERUM KONSANTRASYONLARI

Ortalama Serum Konsantrasyonları (mcg/ml)

Doz/veriliş Yolu	0*	0.5 s	1 s	2 s	4 s	8 s	12 s
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 saat olmak üzere uygulama sonrası saatler

**Enjeksiyondan 15 dakika sonra elde edilen değerler

Dağılım:

EKOBİD, 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 mukoz membranı, atrial apendaj, böbrek, üreter, prostat ve testis, uterus ve Fallop tüpleri, kemik, göbek kordonu kani ve amniotik sıvı da bulunur.

Intravenöz ve intramüsküler uygulamanın ardından plazma konsantrasyonlarında doz orantılı artış görülmüştür. Intramüsküler 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, fallop 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:

EKOBİD safra ve idrar ile atılır. Maksimum safra konsantrasyonları, ilacın uygulamasından 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 EKOBİD'in safra konsantrasyonları 30 dakika içinde 66 microgram/ml'den 3 saat sonra 6000 microgram/ml'ye kadar değişir.

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

Normal kişilerde, EKOBİD'in mükerrer kullanımına bağlı olarak bir birikim meydana gelmemiştir.

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 EKOBİD, serumda birikebilir.

Böbrek Yetmezliği:

Normal kişilerde ve böbrek yetmezliği olan hastalarda doruk serum konsantrasyonları, EAA (eğri altı alanları) ve serum yarı ömrü aynıdır.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik 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 subkutan 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 spermatoisitlerde 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

Aminoglikozidler

EKOBİD ve aminoglikozid solüsyonları direkt olarak karıştırılmamalıdır, çünkü aralarında fiziki bir geçimsizlik mevcuttur. Eğer EKOBİD ile bir aminoglikozidin kombinasyon halinde verilmesi gerekiyorsa (bkz. bölüm 4.1. Endikasyonlar) 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 irrije edilmelidir. EKOBİD'in aminoglikozidden önce uygulanması tavsiye edilir.

6.3. Raf ömrü

Aşağıdaki parenteral sulandırıcılar ve yaklaşık sefoperazon konsantrasyonlar, belirtilen şartlar altında, gösterilen zaman süreleri için stabil EKOBİD solüsyonları sağlar. Kontrollü oda sıcaklığında (15° - 25° C) yaklaşık 24 saat konsantrasyonlar (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 EKOBİD 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.	2 mg – 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 EKOBİD 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 Sodyum klorür sol.	300 mg/ml
Steril su (enjeksiyona mahsus)	300 mg/ml

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

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Her EKOBİD 1 g 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

Intravenöz Uygulama

EKOBİD steril toz flakonları başlangıçta, aşağıda Tablo 1'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 EKOBİD başına 5 ml uygun solüsyon kullanılması önerilir.

Tablo 1 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 2'deki mayilerden herhangi biri ile tekrar sulandırılmalıdır:

Tablo 2 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 EKOBİD toz tamamen eriyene kadar çalkalanır. Sonra gerekli miktar % 2'lik Lidokain eklenerek karıştırılır.

ç	Nihai sefoperazon konsantrasyonu	1.Basamak steril su hacmi	2 . B a s a m a k % 2'lik lidokain hacmi	Enjektöre çekilebilen hacim*
1. g flk	250 mg/ml 333 mg/ml	2.6 ml 1.8 ml	0.9 ml 0.6 ml	4.0 ml 3.0 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

TÜM EKİP İLAÇ A.Ş.

İstanbul Tuzla Kimya Organize Sanayi Bölgesi

Aromatik Cad. No:55 34956 Tuzla/ İSTANBUL

Tel. no : 0216 593 24 25 Faks no: 0216 593 31 41

8. RUHSAT NUMARASI

252/6

9. İLK RUHSAT/TARİHİ/RUHSAT YENİLEMETARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 19/07/2013

Ruhsat yenileme tarihi: -

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ