KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

CEFAMEZİN 1000 mg IM/IV enjeksiyonluk toz ve çözücü
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:
Her flakonda 1.030 mg sefazoline eşdeğer 1.185,27 mg sefazolin sodyum içerir.

Yardımcı madde(ler):
Yardımcı maddeler için Bölüm 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

CEFAMEZİN, 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 minimum 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, CEFAMEZİN gerekirse enfektif mikroorganizmalara en çok maruz kalınacak anlarda yeterli antibiyotik düzeyi sağlamak için ameliyat sırasında uygun aralıklarla uygulanır.

Uygulama şekli:
CEFAMEZİN, rekonstitüsyondan sonra intramüsküler, yavaş 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. CEFAMEZİN, aşağıda belirtildiği şekilde hazırlandığında, oda sıcaklığında 24 saat, buzdolabında (5°C) 10 gün süreyle stabildir. Hazırlanan çözeltinin renginde, etkisinde herhangi bir değişiklik olmaksızın, açık sarıdan sarıya kadar değişiklik gösterebilir.

İntramüsküler uygulama
CEFAMEZİN, intramüsküler enjeksiyon amacıyla hazırlanırken, ambalajında 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. 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
CEFAMEZİN, intravenöz uygulama amacıyla hazırlanırken, ambalajında bulunan 4 mL enjeksiyonluk su, % 0,9 sodyum klorür solüsyonu veya % 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
CEFAMEZİN, 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 CEFAMEZİN kullanımı önerilmemektedir (bkz. Bölüm 4.4).

Pediyatrik doz için yönergeler:
İntravenöz enjeksiyon
1 g flakon: 1 flakonun içeriği (1.000 mg sefazolin) 4 mL çözücü (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: CEFAMEZİN'in 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.

İntramüsküler 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, sulandırılmış ve daha fazla seyreltilmiş çözelti (10 mg/mL) kullanılarak intravenöz infüzyon olarak verilebilir.

Böbrek yetmezliği olan pediyatrik 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.
- Diğer herhangi bir beta-laktam antibakteriyel maddeye (penisilinler, monobaktamlar ve karbapenemler) karşı şiddetli aşırı duyarlılık (örn. anafilaktik reaksiyon) öyküsü.

Lidokain solüsyonu çözücü 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
- Kalp pili 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

Aşırı duyarlılık

Tedaviye başlamadan önce, hastanın sefalosporinler, penisilinler veya diğer tıbbi maddelerin uygulanmasından sonra daha önce aşırı duyarlılık göstermediğinden emin olunmalıdır. Sefazolin, alerji eğilimi olan hastalara dikkatle uygulanmalıdır. Penisilinler ve sefalosporinler arasında çapraz alerji vakaları bildirilmiştir.

Tüm beta-laktam antibakteriyel ajanlarda olduğu gibi, ölümcül sonuçlar da dahil olmak üzere ciddi aşırı duyarlılık reaksiyonları nadiren bildirilmiştir. Ciddi aşırı 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.

Antibakteriyel ajanla ilişkili psödomembranöz kolit

Şiddetli ve sürekli ishal vakalarında, antibiyotik kaynaklı psödomembranöz kolit olasılığı göz önünde bulundurulmalıdır. Bu durum yaşamı tehdit edici olabilir ve bu nedenle sefazolin tedavisi derhal durdurulmalı ve uygun tedavi uygulanmalıdır; antiperistaltik ajanlar kontrendikedir. (bkz. Bölüm 4.8)

Böbrek yetmezliği

Böbrek yetmezliği olan hastalarda, doz ve/veya dozaj sıklığı böbrek fonksiyon bozukluğunun derecesine göre ayarlanmalıdır (bkz. Bölüm 4.2). Sefazolin nadiren böbrek fonksiyon bozukluğuna neden olsa da, böbrek fonksiyonlarının izlenmesi önerilir.
Özellikle maksimum doz alan ağır hastalarda ve aynı zamanda aminoglikozitler veya güçlü diüretikler (örn. furosemid) gibi potansiyel olarak nefrotoksik ajanlar alan hastalarda böbrek fonksiyonlarının izlenmesi önerilir.

İntratekal kullanım

İntratekal uygulama için uygun değildir. İntratekal sefazolin uygulamasının ardından merkezi sinir sisteminde şiddetli zehirlenme (konvülsiyonlar dahil) bildirilmiştir.

Bakteriyel direnç ve süperenfeksiyonlar

Sefazolin ile uzun süreli tedavi, sefazoline dirençli bakterilerin ortaya çıkmasına neden olabilir. Hastalar, olası süperenfeksiyonlar açısından yakından izlenmelidir. Bu durumlar ortaya çıkarsa, uygun önlemler alınmalıdır.

Pıhtılaşma bozuklukları

Sefazolin tedavisi, istisnai durumlarda pıhtılaşma bozukluklarına yol açabilir. Risk faktörleri arasında hastalarda K vitamini eksikliği veya diğer pıhtılaşma mekanizmalarının etkisi (parenteral beslenme, yetersiz beslenme, karaciğer ve böbrek fonksiyon bozukluğu, trombositopeni

sayılabilir. Kan pıhtılaşması, kanamaya neden olabilecek veya kanamayı ağırlaştırabilecek ilişkili hastalıklar (hemofili, mide ve duodenum ülseri) durumunda da bozulabilir. Bu nedenle, bu durumdaki hastaların protrombin zamanı izlenmelidir. Önemli bir azalma varsa, K vitamini takviyesi (haftada 10 mg) verilmelidir.

Hipertansiyon veya kalp yetmezliği
Hipertansiyon veya kalp yetmezliği olan hastalarda, enjeksiyonluk çözeltinin sodyum içeriği dikkate alınmalıdır.

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

Lidokain çözeltisi asla intravenöz olarak uygulanmamalıdır.

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

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Antibiyotikler
Bakteriyostatik etkili antibiyotiklerle (örn. tetrasiklin, sülfonamid, eritromisin, kloramfenikol) in vitro ortamda gözlenen antagonistik etki potansiyeli, bu antibiyotiklerin sefazolin ile birlikte uygulanması durumunda göz önünde bulundurulmalıdır.

Probenesid:
Probenesid ile eş zamanlı kullanımda sefazolinin böbrek klerensi azalır.

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.

Antikoagülanlar
Sefalosporinler çok nadiren kanama bozukluklarına neden olabilir (bkz. Bölüm 4.4). Oral antikoagülanlarla (örneğin varfarin veya heparin) yüksek dozlarda eş zamanlı kullanım sırasında, pıhtılaşma parametreleri izlenmelidir. Çok sayıda vakada, antibiyotik alan hastalarda oral antikoagülan aktivitesinde artış bildirilmiştir. Enfeksiyon ve iltihaplanma, yaş ve hastanın genel durumu risk faktörleri oluşturabilir.

Bu koşullar altında, INR dengesizliği meydana geldiğinde bulaşıcı hastalık ve tedavisinin hangi rolü oynadığını belirlemek zordur. Ancak, bazı antibiyotik sınıfları, özellikle florokinolonlar, makrolidler, siklinler, kotrimoksazol ve bazı sefalosporinler, bu durumla daha fazla ilişkilidir.

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.

Laboratuvar testleri
Laboratuvar testlerinde, sefazolin ile tedavi edilen hastalarda Benedict solüsyonu veya Fehling solüsyonu kullanıldığında idrar glukozunda yalancı pozitif reaksiyon görülebilir. Sefazolin, idrarda glukozun enzimatik ölçümlerini etkilemez.
İndirekt ve direkt Coombs testi de yalancı pozitif sonuçlar verebilir. Bu durum, anneleri sefalosporin tedavisi alan yenidoğan bebekler için de geçerli olabilir.

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
Hayvan çalışmaları, üreme toksisitesi açısından doğrudan veya dolaylı zararlı etkilere işaret etmemektedir.
CEFAMEZİN, özellikle gebeliğin ilk trimesterinde, yeterli deneyim bulunmaması ve sefazolinin plasenta bariyerini geçmesi nedeniyle, ancak dikkatli bir yarar-risk değerlendirmesi yapıldıktan sonra uygulanmalıdır. CEFAMEZİN'in gebelik sırasında gerekli olmadığı durumlarda kullanımından önlem olarak kaçınılması tercih edilir.

Laktasyon dönemi
Sefazolin anne sütüne çok düşük konsantrasyonlarda geçer ve bu nedenle yalnızca dikkatli bir fayda/risk değerlendirmesi sonrasında kullanılmalıdır. Emzirme döneminde bebekte ishal veya kandidoz oluşursa tedavi süresince anne emzirmeyi kesmeli veya sefazolin tedavisi kesilmelidir.

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

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

CEFAMEZİN'in araç ve makine kullanma yeteneği üzerinde etkisi yoktur veya ihmal edilebilir düzeydedir. Ancak, araç ve makine kullanma yeteneğini etkileyebilecek istenmeyen etkiler görülebilir (bkz. Bölüm 4.8)

4.8. İstenmeyen etkiler

İstenmeyen etkiler aşağıdaki sıklık derecesine göre sıralanmıştır.
Çok yaygın (≥ 1/10); yaygın (≥ 1/100, < 1/10); yaygın olmayan (≥ 1/1.000, < 1/100); seyrek (≥ 1/10.000, < 1/1.000); çok seyrek (< 1/10.000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar:
Yaygın olmayan: Oral kandidiyazis
Seyrek: Genital kandidiyazis (moniliazis), vajinit. Diğer antibiyotiklerde olduğu gibi, uzun süreli kullanım, duyarlı olmayan bakterilerin aşırı çoğalmasına neden olabilir. Rinitis

Kan ve lenf sistemi hastalıkları:
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. (bkz. Bölüm 4.4) .

Bağışıklık sistemi hastalıkları:
Yaygın olmayan: Pireksi
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

Metabolizma ve beslenme hastalıkları:
Seyrek: Hiperglisemi, hipoglisemi

Sinir sistemi hastalıkları:
Yaygın olmayan: Nöbetler (böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda, uygun olmayan yüksek tedavi dozlarında)
Seyrek: Baş dönmesi

Vasküler hastalıkları:
Yaygın olmayan: Tromboflebit

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

Gastrointestinal hastalıklar:
Yaygın: İshal,bulantı, kusma
Seyrek: anoreksiya
Çok seyrek: Psödomembranöz kolit (Bu komplikasyon, ishal antibiyotik tedavisiyle ilişkiliyse derhal tedavi edilmelidir.)

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

Deri ve deri altı doku hastalıkları:
Yaygın: Döküntü
Yaygın olmayan: Eritem, eritem multiforme, ürtiker, anjiyoödem
Seyrek: Toksik epidermal nekroliz, Stevens Johnson sendromu

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

Üreme sistemi ve meme hastalıkları:
Çok seyrek: Vulvovajinal kaşıntı

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları:
Yaygın: Kas içi enjeksiyon bölgesinde bazen sertleşme ile birlikte ağrı
Seyrek: Halsizlik, yorgunluk, göğüs ağrısı

Sefazolin tedavisi sırasında veya sonrasında şiddetli ve inatçı ishal görülmesi durumunda bir doktora danışılmalıdır, çünkü bu tür ishal, derhal tedavi edilmesi gereken ciddi bir hastalığın (psödomembranöz kolit) belirtisi olabilir. Hastalar hiçbir koşulda kendi kendilerine antiperistaltik ajanlar almamalıdır (bkz. Bölüm 4.4). Sefalosporinlerin uzun süreli kullanımı, sefazoline dirençli bakterilerin, özellikle *Enterobacter, Citrobacter, Pseudomonas, Enterococcus* ve *Candida*'nın aşırı çoğalmasına neden olabilir. Bu durum, dirençli organizmalar veya mayalarla süperenfeksiyonlara veya potansiyel kolonizasyona yol açabilir (bkz. Bölüm 4.4).

Çalışmalar:

AST, ALT, kan üre nitrojeni ve alkalen fosfataz düzeylerinde böbrek veya karaciğer hasarına dair klinik bulgu olmaksızın geçici yükselmeler bildirilmiştir Hayvan verileri, sefazolinin potansiyel nefrotoksik etkiye sahip olduğunu göstermiştir. Bu, insanlarda kanıtlanmamış olsa da, özellikle uzun süre yüksek dozlar alan hastalarda bu olasılık dikkate alınmalıdır. Nadir vakalarda interstisyel nefrit ve tanımlanamayan nefropati bildirilmiştir. Etkilenen hastalar ciddi şekilde hastaydı ve çeşitli ilaçlar alıyordu. Sefazolin'in interstisyel nefrit veya diğer nefropatilerin gelişimindeki rolü belirlenmemiştir.

Nadir durumlarda, tedavi sırasında aşağıdakiler bildirilmiştir:

- Hemoglobin ve/veya hematokrit düzeylerinde azalma, anemi, agranülositoz, aplastik anemi, pansitopeni ve hemolitik anemi.

Bazı sefalosporinlerle tedavi sırasında aşağıdaki vakalar bildirilmiştir:

- Kabuslar, baş dönmesi, hiperaktivite, sinirlilik veya anksiyete, uykusuzluk, uyuşukluk, halsizlik, kızarma, renk görme bozukluğu, konfüzyon ve epileptik aktivite.

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

Aşırı doz belirtileri
Aşırı doz, enjeksiyon yerinde ağrı, inflamatuvar reaksiyonlar ve flebitise neden olabilir. Yüksek dozda sefalosporinlerin parenteral uygulaması baş dönmesi, parestezi ve baş ağrısına neden olabilir. Sefalosporinlerle aşırı dozun ardından, özellikle böbrek hastalığı olan hastalarda konvülsiyonlar görülebilir.

Aşırı dozun ardından, aşağıdaki anormal laboratuvar değerleri görülebilir:
kreatinin düzeylerinde, BUN, karaciğer enzimleri ve bilirubinde artış, pozitif Coombs testi, trombositemi ve trombositopeni, eozinofili, lökopeni ve protrombin zamanının uzaması.

Aşırı doz tedavisi
Konvülsiyonlar ortaya çıkarsa, ilacın verilmesi derhal kesilmelidir. Antiepileptiklerle tedavi endike olabilir. Hayati vücut fonksiyonları ve parametreleri yakından izlenmelidir. Hastanın diğer tedavilere artık yanıt vermediği ciddi bir aşırı doz durumunda, kan perfüzyonu ile hemodiyaliz etkili olabilir, ancak bu kanıtlanmamıştır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler
Farmakoterapötik grup: Sistemik kullanım için antibakteriyeller. Diğer beta-laktam antibakteriyeller, birinci kuşak sefalosporinler
ATC kodu: J01DB04
Etki mekanizması
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
Beta-laktam antibiyotikler, antimikrobiyal etki için gerekli olan beta-laktam halkası içerir. Bu halka parçalanırsa, antibiyotik etkisini kaybeder. Çeşitli bakteriler, bu halkayı parçalayabilen enzimler (beta-laktamazlar) içerir ve bu nedenle bu tür antibiyotiklere dirençli hale gelirler.

Tüm sefalosporinler ve diğer beta-laktam antibiyotikler gibi, çeşitli direnç mekanizmaları bakteri grupları tarafından edinilebilir: hedefteki değişiklikler(penisilin bağlayıcı proteinler, PBP'ler), beta-laktamazlar tarafından merkezi yapının enzimatik bozunması ve hedefe erişimin değişmesi. Sefalosporinler ve penisilinler arasında çapraz direnç vardır. Gram negatif mikroorganizmalar, *Enterobacter* spp., *Serratia* spp., *Citrobacter* spp. ve *Providence* spp. gibi indüklenebilir kromozom bağlı beta-laktamazlar içerir; bunların vitro duyarlılığa rağmen sefazoline dirençli olarak kabul edilmelidir.

Mikrobiyolojik duyarlılık

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.

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

Kazanılmış direncin sorun olabileceği türler
Staphylococcus epidermidis (metisiline duyarlı)
Streptococcus pneumoniae
Haemophilus influenzae

Doğal olarak dirençli mikroorganizmalar
*Staphylococcus aureus (*metisiline dirençli)
Citrobacter spp.
Enterobacter spp. *(Enterobacter cloacae, Enterobacter aerogenes)*
Klebsiella pneumoniae
Morganella morganii
Proteus mirabilis
Proteus stuartii
Proteus vulgaris
Pseudomonas aeruginosa
Serratia spp.
Indole-positive Proteus spp.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

- İntramüsküler uygulama

İnsan farmakolojisinde, intramüsküler uygulamadan sonra sefazolin serum düzeyleri ve etki süresi aşağıdaki tabloda verilmiştir.

Doz (g)	Serum konsantrasyonu (mcg/mL)					
	30 dakika	1 saat	2 saat	4 saat	6 saat	8 saat
0,25	15,5	17,0	13,0	5,1	2,5	< 1,5
0,50	36.2	36,8	37,9	15,5	6,3	3,0
1,0*	60,1	63,8	54,3	29,3	13,2	7,1

*İki çalışmanın ortalaması

- İntravenöz uygulama

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 ortalama yarı ömrü yaklaşık 1,8 saattir, bu süre şiddetli böbrek fonksiyon bozukluğu durumlarında 15-30 saate kadar uzayabilir ve anüri durumlarında daha da yüksek olabilir.

En yüksek plazma konsantrasyonları 63,6 mg/L ve 188,4 mg/L'dir ve 1 g dozunda 1-2 saatlik sürekli IV infüzyondan sonra ulaşılmıştır. Yarı ömrü 100 dakikadır.

Sefazolin safra kanalı tıkanıklığı olmayan hastalara uygulandığında, serum seviyelerini çok aşan konsantrasyonlar safra kesesi dokusunda ve safrada görülür.

Sefazolin plasenta bariyerini kolayca geçer. Anne sütündeki sefazolin miktarı düşüktür.
Fizyolojik koşullar altında insan serumunda protein bağlanma oranı %85-90'dır.
Sefazolin'in beyin omurilik sıvısında difüzyonu düşüktür.

Biyotransformasyon:
Sefazolin metabolize edilmez.

Eliminasyon:
Sefazolin esas olarak idrar yoluyla, küçük bir kısmı ise safra yoluyla atılır. 500 mg intramüsküler dozun yaklaşık % 56-89'u ilk altı saatte böbrekler yoluyla, % 80 ila % 100'ü 24 saat içinde atılır. 500 mg ve 1 g kas içi uygulamasından sonra, sırasıyla 1.000 mcg/mL'nin üzerinde ve 4.000 mcg/mL'nin üzerinde en yüksek idrar konsantrasyonlarına ulaşılır.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

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
Sefazolin, amikasin disülfat, amobarbital-sodyum, askorbik asit, bleomisin sülfat, kalsiyum glukepat, kalsiyum glukonat, simetidin hidroklorür, kolistimetat-sodyum, eritromisin glukepat, kanamisin sülfat, oksitetrasiklin hidroklorür, pentobarbital-sodyum, polimiksin-B-sülfat ve tetrasiklin hidroklorür ile uyumsuzdur.
Bu tıbbi ürün, Bölüm 6.1'de belirtilenler dışında başka tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır.

6.3. Raf ömrü
36 ay.

6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar
30°C altındaki oda sıcaklığında, ışıktan korunarak saklanmalıdır.

CEFAMEZİN, uygun şekilde sulandırıldıktan sonra oda sıcaklığında 24 saat, buzdolabında (5°C) 10 gün süreyle saklanabilir.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği
Kutuda, Tip III renksiz cam 1 flakon ve 4 mL çözücü enjeksiyonluk su içeren 1 çözücü ampul

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler
Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller 'Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği' ve

‘Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri’ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Sanofi Sağlık Ürünleri Ltd. Şti.
Şişli / İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

2025/583

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 10.12.2025
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB’ÜN YENİLENME TARİHİ