

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

TUGENS 750 mg IM/IV enjeksiyon için toz içeren flakon

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Bir flakonda;

Sefuroksim sodyum.....788,81 mg
(Sefuroksim eşdeğeri.....750 mg)

Yardımcı madde:

Yardımcı maddeler için 6.1.'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk toz ve çözücüsü

Enjeksiyonluk toz; Sefuroksim, beyaz veya hemen hemen beyaz tozdur.

Çözücü (enjeksiyonluk su); renksiz, kokusuz, berrak sıvı.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

TUGENS belirli mikroorganizmaların duyarlı suşlarının sebep olduğu aşağıdaki enfeksiyonların tedavisinde endikedir;

- Alt solunum yolu enfeksiyonları: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenza* (ampisiline dirençli suşlar dahil), *Klebsiella spp.*, *Staphylococcus aureus* (penisilinaz üreten ve üretmeyen suşlar), *Streptococcus pyogenes* ve *Escherichia coli* kökenlerinin etken olduğu pnömoni dahil olmak üzere,
Üst solunum yolu enfeksiyonları: *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis* ve *Haemophilus influenzae* kaynaklı otitis media, *Staphylococcus aureus* kaynaklı sinüzit,
- İdrar yolu enfeksiyonları: *Escherichia coli* ve *Klebsiella spp.*,
- Deri ve yumuşak doku enfeksiyonları: Metisiline duyarlı *Staphylococcus aureus* (penisilinaz üreten ve üretmeyen suşlar), *Streptococcus pyogenes*, *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.* ve *Enterobacter spp.*,
- Septisemi: İntramüsküler uygulamalar hariç (sadece IV olarak kullanıldığında), *Staphylococcus aureus* (penisilinaz üreten ve üretmeyen suşlar), *Streptococcus pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenza* (ampisiline dirençli suşlar dahil) ve *Klebsiella spp.*,
- Menenjit: İntramüsküler uygulamalar hariç (sadece IV olarak kullanıldığında), *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenza* (ampisiline dirençli suşlar dahil), *Neisseria meningitidis* ve metisiline duyarlı *Staphylococcus aureus* (penisilinaz üreten ve üretmeyen suşlar)

6. Gonore: Kadınlarda ve erkeklerde *Neisseria gonorrhoeae*'nin yol açtığı komplikasyon yapmamış ve dissemine gonokokal enfeksiyonları,
7. Kemik ve eklem enfeksiyonları: *Staphylococcus aureus* (penisilinaz üreten ve üretmeyen suşlar)

Profilaksi: TUGENS'in operasyon öncesi profilaktik kullanımı, temiz-kontamine veya potansiyel kontamine olarak sınıflandırılan, cerrahi prosedür uygulanmış hastalarda (örn. vajinal histerektomi) patojenik duyarlı bakterilerin büyümesi önleyerek bazı operasyon sonrası enfeksiyonların insidansını azaltır. Cerrahi prosedürlerde antibiyotiklerin etkin profilaktik kullanımı, ilacın zamanlamasına bağlıdır. Cerrahi prosedür boyunca yara dokusunda etkin bir konsantrasyon elde etmek için, TUGENS ameliyattan 1 ila 1,5 saat önce uygulanmalıdır. Cerrahi prosedürün daha uzun sürmesi bekleniyorsa, prosedür sırasında doz tekrarlanabilir.

Normalde cerrahi prosedürden sonra ilacın profilaktik olarak uygulanması gerekmemektedir. Ancak, profilaktik uygulama cerrahi prosedürden sonra 24 saat içerisinde durdurulmalıdır. Açık kalp ameliyatında, TUGENS'in perioperatif kullanımı, ameliyat bölgesinde ciddi enfeksiyon riski taşıyan hastalarda etkindir. Bu hastalarda TUGENS tedavisinin ameliyat sonrasında 48 saate kadar uzatılması tavsiye edilmektedir. Enfeksiyon durumunda, ilgili mikroorganizmanın tanımlanması ve uygun antibiyotik tedavisine başlanması için kültürasyon amaçlı numune alınmalıdır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Sefuroksim sodyum enjektabl, intravenöz (IV) ve/veya intramüsküler (IM) uygulamalar için kullanılır.

Aynı intramüsküler alan üzerine 750 mg'dan fazlası enjekte edilmemelidir

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Yetişkinlerde:

Genel Kullanım: Birçok enfeksiyon günde üç kez IM ya da IV yol ile 750 mg enjeksiyona cevap verecektir. Daha ağır enfeksiyonlarda bu doz günde 3 kez IV yol ile 1.5 g'a kadar artırılmalıdır; IM ya da IV enjeksiyonlar eğer gerekirse günlük 3 ila 6 g total doz verilerek 6 saatlik aralarda yapılabilir. Klinik olarak endike olduğunda bazı enfeksiyonlar günde iki kez 1.5 g ya da 750 mg (IM ya da IV) parenteral uygulamanın ardından oral tedaviye cevap verir.

Gonore: Gonorede 1.5 g tek doz olarak verilmelidir. Bu, farklı yerlerden örneğin her bir kalçadan 2 x 750 mg şeklinde yapılabilir.

Menenjit: TUGENS, duyarlı türlerin sebep olduğu bakteriyel menenjitin tedavisi için uygundur. Erişkinler için tavsiye edilen doz her sekiz saatte bir IV olarak 3 g.

Profilaksi: Genellikle abdominal, pelvik ve ortopedik operasyonlar için doz, anestezinin indüksiyon safhasında IV olarak 1.5 g'dır. Buna, 8 ve 16 saat sonra IM olarak iki kez daha 750 mg'lık dozlar ilave edilebilir. Kardiyak, pulmoner, özofajiyel ve vasküler operasyonlarda genel doz anestezinin indüksiyon safhasında IV olarak 1.5 g ve daha sonraki 24 ila 48 saat içinde günde üç kez 750 mg IM olarak devam ettirilir.

Artroplasti (Total eklem replasmanı) ameliyatlarında: Likit monomer ilavesinden önce kuru metilmetakrilat alçısının her paketine total 1.5 g sefuroksim toz ilave edilebilir.

Ardışık tedavi:

Pnömoni: 48-72 saat, günde iki kez 1.5 g (IM ya da IV) enjeksiyonu takiben tedaviye 7-10 gün, günde iki kez 500 mg sefuroksim aksetil ile oral yoldan devam edilir.

Kronik bronşitin akut alevlenmeleri: 48-72 saat, günde iki kez 750 mg (IM ya da IV) enjeksiyonu takiben tedaviye 5-10 gün, günde iki kez 500 mg sefuroksim aksetil ile oral yoldan devam edilir. Parenteral ve oral tedavinin süresi enfeksiyonun şiddeti ve hastanın klinik durumu tarafından belirlenir.

Çocuklarda:

Genel Kullanım: Bebek ve çocuklarda 30 ila 100 mg/kg/günlük dozlar üçe ya da dörde bölünerek verilir. Çoğu enfeksiyonlar için 60 mg/kg/günlük doz yeterli olacaktır. Yeni doğanlarda 30 ila 100 mg/kg/günlük dozlar iki ya da üçe bölünerek verilir.

Menenjit: Bebek ve çocuklarda 150 ila 250 mg/kg/günlük IV dozlar üçe ya da dörde bölünerek verilir. Yeni doğan bebeklerde günlük doz 100 mg/kg IV olmalıdır.

Uygulama şekli:

İntramüsküler: 250 mg sefuroksim sodyuma 1 ml enjeksiyonluk su veya 750 mg sefuroksim sodyuma 3 ml enjeksiyonluk su eklenir ve hafif opak bir süspansiyon oluşuncaya kadar çalkalanır.

İntravenöz: “TUGENS 750 mg IM/IV” flakon içeriği en az 6 ml enjeksiyonluk su ile sulandırılır ve çalkalanır. Enjeksiyonluk çözeltinin tümü enjektöre çekilerek direkt intravenöz yoldan ya da parenteral set içine zerkedilerek uygulanır. Enjeksiyon 3-5 dakika içinde yapılmalıdır. Hazırlanan enjeksiyonluk çözelti, berrak ve renksizdir.

İntravenöz infüzyon: 1.5 g sefuroksim sodyum, 15 ml enjeksiyonluk suda çözündürülür. Sulandırılan sefuroksim sodyum, 50 veya 100 ml geçimli bir infüzyon sıvısına eklenir. Bu çözeltiler doğrudan damara uygulanabilir veya hastaya parenteral sıvılar veriliyorsa takılan set içine zerkedilerek hastaya verilebilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek yetmezliği:

Renal fonksiyon bozukluğunda dozaj: Sefuroksim böbrekler ile itrah edilir. Bundan dolayı tüm böyle antibiyotiklerde olduğu gibi renal fonksiyon bozukluğu olan hastalarda TUGENS dozajı onun yavaşlayan itrahını dengeleyecek şekilde azaltılarak tavsiye edilmelidir. Fakat kreatinin klerensi 20 ml/dak. veya altına düşünceye kadar, standart dozu (750 mg-1.5 g 3x1) düşürmek gerekli değildir. Belirgin yetersizliği olan erişkinlerde (kreatinin klerens 10 ila 20 ml/dak.) günde 2 kez 750 mg tavsiye edilir. Şiddetli yetmezlikte (kreatinin klerensi <10 ml/dak.) günde bir kez 750 mg yeterlidir. Hemodiyalizdeki hastalar için her diyaliz sonunda ilave 750 mg'lık doz IV veya IM olarak verilmelidir. Parenteral kullanıma ilaveten sefuroksim peritoneal diyaliz sıvısına katılabilir (Genellikle her iki litre diyaliz sıvısına 250 mg). Böbrek bozukluğu olan, yoğun tedavi ünitesinde devamlı arteriyovenöz hemodiyaliz ya da yüksek akışlı hemofiltrasyondaki hastalar için uygun olan doz günde iki kez 750 mg'dır. Düşük akışlı hemofiltrasyon için böbrek fonksiyon bozukluğu altında önerilen dozaj takip edilmelidir.

Karaciğer yetmezliği:

Veri yoktur.

Pediyatrik popülasyon:

Genel Kullanım: Bebek ve çocuklarda 30 ila 100 mg/kg/günlük dozlar üçe ya da dörde bölünerek verilir. Çoğu enfeksiyonlar için 60 mg/kg/günlük doz yeterli olacaktır. Yeni doğanlarda 30 ila 100 mg/kg/günlük dozlar iki ya da üçe bölünerek verilir.

Menenjit: Bebek ve çocuklarda 150 ila 250 mg/kg/günlük IV dozlar üçe ya da dörde bölünerek verilir. Yeni doğan bebeklerde günlük doz 100 mg/kg IV olmalıdır

Geriyatrik popülasyon:

Veri yoktur.

4.3. Kontrendikasyonlar

Sefalosporin antibiyotiklerine veya ürünün herhangi bir bileşenine karşı aşırı duyarlılığı bilinen hastalarda kontrendikedir.

Herhangi bir çeşit beta-laktam antibakteriyel ajanlara (penisilin, monobaktamlar ve karbapenemler) karşı şiddetli hipersensitivite (örn. anafilaktik şok) geçmişi olan durumlarda kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Penisilin veya diğer beta-laktam antibiyotiklere karşı allerjik reaksiyon geçirmiş hastalarda tedaviye başlamadan önce dikkatli bir değerlendirme yapılmalıdır. Beta laktam antibiyotiklere karşı çapraz aşırı duyarlılık reaksiyonu gelişebileceğinden penisilin alerjisi olan hastalara verildiğinde, bu hastaların % 10 kadarında çapraz aşırı duyarlılık reaksiyonu gelişebileceği bildirilmiştir. Klinik olarak anlamlı düzeyde allerjik reaksiyon gelişirse ilaç kullanımı kesilmeli ve uygun bir tedaviye başlanmalıdır. Ciddi ve akut hipersensitivite reaksiyonları geliştiğinde epinefrin tedavisi ve klinik olarak gerekli diğer acil uygulamaların (Oksijen, intravenöz sıvılar, intravenöz antihistaminler, kortikosteroidler, presör aminler, hava yollarına uygulanacak işlemler gibi uygulamalar) yapılması gerekli olabilir.

Yüksek dozda sefalosporinlerle eş zamanlı olarak furosemid veya aminoglikozitler gibi güçlü diüretik tedavisi gören hastalarda böbrek yetmezliği bildirildiğinden dolayı, bu kombinasyonun kullanımında dikkatli olunmalıdır. Bu hastalarda, yaşlılarda ve daha önceden böbrek yetmezliği olan hastalarda renal fonksiyon kontrol edilmelidir (Bkz: Kullanım Şekli ve Dozu).

Menenjit tedavisinde kullanılan diğer terapötik rejimlerde olduğu gibi sefuroksim sodyum ile tedavi edilen az sayıda hastada hafif veya orta derecede işitme kaybı bildirilmiştir.

Diğer antibiyotik tedavilerinde olduğu gibi, sefuroksim sodyum enjeksiyonu ile 18 ve 36 ıncı saatlerde yapılan serebrospinal sıvı kültürlerinde *Haemophilus influenzae*'nin pozitif olmaya devam ettiği görülmüştür, bununla beraber bu olayın klinik önemi bilinmemektedir.

Ardışık tedavi protokolunda oral tedaviye geçişin zamanı enfeksiyonun ciddiyetine, hastanın klinik durumuna ve şüphelenilen patojenlere göre değişiklik gösterir. Eğer 72 saat içinde klinik düzelme görülmezse tedavi parenteral olarak devam ettirilmelidir.

TUGENS, glikozüri için yapılan enzimatik esasa dayanan testleri bozamaz. Bakırın indirgenmesine dayanan (Benedict, Fehling, Clinitest) metodları hafifçe etkileyebilir. Bununla birlikte bu diğer bazı sefalosporinlerde olduğu gibi hatalı pozitif sonuçlara neden olmaz.

Ferrisiyanür testinde hatalı negatif sonuç çıkabileceğinden sefuroksim sodyum alan hastalarda kan/plazma glukoz seviyesinin tespiti için glukoz oksidaz ya da heksokinaz kullanımı önerilmektedir.

Diğer antibiyotikler ile de olabildiği gibi sefuroksimin kullanılması *Candida*'nın aşırı üremesi ile sonuçlanabilir. Uzun süreli kullanım ise aynı zamanda duyarlı-olmayan mikroorganizmaların (örn, enterokoklar ve *Clostridium difficile*) aşırı çoğalmasına neden olabilir, bu durum tedavinin kesilmesini gerektirebilir.

Antibiyotik kullanımı ile psödomembranöz kolit bildirilmiştir ve şiddeti hafiften, hayatı tehdit edici seviyeye kadar değişebilir. Bu nedenle, antibiyotik kullanımı sırasında veya sonrasında diyare gelişen hastalarda bu tanının dikkate alınması önemlidir. Psödomembranöz kolit

tanısını takiben uygun bir tedaviye başlanmalıdır. Hafif psödomembranöz kolit vakaları genellikle sadece ilaç kullanımının kesilmesine yanıt verirler. Ancak orta dereceli ve şiddetli vakalarda sıvı ve elektrolit uygulamaları, protein takviyesi, *Clostridium difficile*'ye karşı etkili antibiyotik kullanımı gibi yöntemlerin kullanılması gerekli olabilir. Uzun süreli veya şiddetli ishal olması veya hastada karın krampları görülmesi durumunda tedavi derhal kesilmeli ve hasta ileri düzeyde araştırılmalıdır.

Bir gram TUGENS 2,24 mmol sodyum içerir. Bu durum kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Diğer antibiyotikler ile de olduğu gibi, sefuroksim bağırsak florasını etkileyerek östrojen emiliminin ve kombine oral kontraseptiflerin etkilerinin azalmasına neden olabilir.

TUGENS, glikozüri için yapılan enzimatik esasa dayanan testleri bozmaz. Bakırın indirgenmesine dayanan (Benedict, Fehling, Clinitest) metotları hafifçe etkileyebilir Bununla birlikte bu diğer bazı sefalosporinlerde olduğu gibi hatalı pozitif sonuçlara neden olmaz.

Sefuroksim glomerüler filtrasyon ve tübüler sekresyon ile atılır. Eşzamanlı probenesid kullanımı önerilmemektedir. Eşzamanlı probenesid kullanımı, sefuroksimin atılımını uzatır ve yüksek pik serum seviyesi verir.

Eşzamanlı oral antikoagülan kullanımı artmış Uluslararası Normalleştirilmiş Oran (INR)'ye yol açabilir.

Yüksek dozda sefalosporinlerle eş zamanlı olarak furosemid gibi güçlü diüretiklerin veya aminoglikositler gibi potansiyel nefrotoksik preparasyonlarla tedavi gören hastalarda böbrek yetmezliği bildirildiğinden dolayı, bu kombinasyonun kullanımında dikkatli olunmalıdır.

Ferrisiyanür testinde hatalı negatif sonuç çıkabileceğinden sefuroksim sodyum alan hastalarda kan/plazma glukoz seviyesinin tespiti için glukoz oksidaz ya da heksokinaz kullanımı önerilmektedir.

Sefuroksim sodyum alan hastalarda kan/plazma glukoz seviyelerini tayin için glukoz oksidaz veya heksokinaz metodları kullanılması tavsiye edilir.

Alkalik pikrat ile yapılan kreatinin miktar tayinini etkilemez.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi B'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Diğer antibiyotikler ile de olduğu gibi, sefuroksim bağırsak florasını etkileyerek östrojen emiliminin ve kombine oral kontraseptiflerin etkilerinin azalmasına neden olabilir.

Gebelik dönemi

Hamile kadınlarda sefuroksim kullanımı ile ilgili sınırlı veri bulunmaktadır. 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. Gebe kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır.

Sefuroksimin intramüsküler veya intravenöz yolla anneye verilmesini takiben plasentayı geçip amniyotik sıvıda ve kordon kanında terapötik seviyelere eriştiği gösterilmiştir.

Laktasyon dönemi

Sefuroksim az miktarlarda insan sütü ile de atılır. Terapötik dozlarda alındığında ishal ve mukoz membranlarda mantar riski dışında istenmeyen etki görülmesi beklenmemektedir.

Sefuroksim ile tedavi sırasında emzirmeye devam edip edilmeyeceği ya da tedavinin durdurulup durdurulmayacağına fayda/zarar değerlendirmesinin dikkatlice yapılması sonucu karar verilmelidir.

Üreme yeteneği / Fertilité

Veri yoktur.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Bildirilmemiştir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Sefuroksim sodyumun yan etkileri genellikle hafif ve geçici özelliktedir.

En yaygın istenmeyen etkiler nütropeni, eozinofili, karaciğer enzimlerinde veya bilirubinde özellikle öncesinde karaciğer hastalığı bulunan hastalarda geçici artıştır. Ancak karaciğer hasarı ya da uygulama bölgesinde reaksiyona dair herhangi bir kanıt bulunmamaktadır.

Yan etkiler için belirlenen sıklık kategorileri tahminidir, plasebo kontrollü çalışmalarda da olduğu gibi birçok reaksiyonda insidansı hesaplamak için elverişli veri bulunmamaktadır. Ayrıca sefuroksim sodyuma bağlı yan etkilerin insidansları endikasyona göre değişebilmektedir.

Çok yaygından seyreğe, istenmeyen etkilerin sıklıklarının belirlenmesinde klinik çalışmalardan elde edilen veriler kullanılmıştır. Bunun dışında kalan istenmeyen etkilerin sıklıkları ($<1/10000$), esas olarak pazarlama sonrası deneyimlerden yola çıkarak belirlenmiştir ve rapor edilme oranına işaret etmektedir.

İstenmeyen etkiler aşağıdaki sıklık sınıflandırmasına göre sıralanmıştır:

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

Bilinmiyor: *Candida* çoğalması, *Clostridium difficile* çoğalması

Kan ve lenfatik sistem bozuklukları

Yaygın: Eozinofili, nütropeni, hemoglobin seviyesinde düşüş

Yaygın olmayan: Pozitif Coomb's testi, lökopeni

Bilinmiyor: Trombositopeni, hemolitik anemi

Bağıışıklık sistemi bozuklukları

Bilinmiyor: İlaç ateşi, interstitiyal nefrit, anafilaksi, kutanöz vaskülit

Gastrointestinal bozukluklar

Yaygın olmayan: Gastrointestinal rahatsızlıklar

Bilinmiyor: Psödomembranöz kolit (Bkz. 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri)

Hepato-biliyer bozukluklar

Yaygın: Hepatik enzim düzeylerinde geçici yükselmeler

Yaygın olmayan: Serum bilirubin düzeylerinde geçici yükselmeler

Deri ve derialtı doku bozuklukları

Aşağıdakiler dahil olmak üzere aşırı duyarlılık reaksiyonları

Yaygın olmayan: Deri döküntüleri, ürtiker, kaşıntı

Bilinmiyor: Eritem multiforme, toksik epidermal nekroliz (ekzantematik nekroliz), Stevens-Johnson sendromu, anjiyonötik ödem

Böbrek ve idrar yolu bozuklukları

Bilinmiyor: Serum kreatinin ve/veya kan, üre, azot değerlerinde yükselmeler ve kreatinin klerensinde azalma gözlenmiştir (*Bkz. 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri*).

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin bozukluklar

Yaygın: Enjeksiyon yerinde ağrı ve tromboflebit olabilir.

Sefalosporinler kırmızı hücre membranlarının yüzeyine emilme ve pozitif Coomb testine (bu da kanın çapraz eşleştirilmesini etkileyebilir) ve çok nadiren hemolitik anemiye neden olacak şekilde ilaca karşı üretilen antikorlarla reaksiyona girme eğilimine sahip bir sınıftır.

Serum karaciğer enzimlerinde geçici artışlar gözlenmiş olup, bunlar genellikle geri dönüşümlüdür.

Yüksek dozlarda intramüsküler uygulama bölgesinde ağrı olabilir. Bu durum tedavinin durdurulması için bir neden değildir.

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

Sefalosporinler aşırı dozda serebral irritasyon sonucu ensefalopati, konvülsiyon ve komaya neden olabilirler. Sefuroksimin serum düzeyleri hemodiyalizle ya da periton diyalizi ile düşürülebilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antibakteriyel ilaçlar-Sefalosporinler (2.kuşak)

ATC kodu: J01DC02

Sefuroksim, beta-laktamaz üreten suşlar da dahil olmak üzere sık görülen patojenlerin geniş bir bölümüne karşı bakterisidal aktiviteye sahip, iyi karakterize edilmiş ve etkin bir antibakteriyel ajandır.

Sefuroksim, bakteriyel beta-laktamazlara karşı iyi bir stabilite gösterir ve sonuç olarak ampisilin veya amoksisiline dirençli suşların pek çoğuna etkilidir. Sefuroksim önemli hedef proteinlere bağlanarak bakterilerde hücre duvarı sentezini önleyerek bakterisit etki gösterir.

Kazanılmış direnç sıklığı coğrafyaya ve zamana bağlıdır ve seçilmiş türler için çok yüksek olabilir. Özellikle şiddetli enfeksiyonların tedavisinde, yerel direnç bilgisi istenebilir.

Sefuroksim aşağıdaki mikroorganizmalara genellikle *in vitro* olarak etkilidir.

Mikro-organizmaların Sefuroksime <i>in vitro</i> duyarlılıkları
Sefuroksimin klinik etkililiğinin, klinik çalışmalarda gösterildiği durumlar asteriks (*) ile işaretlenmiştir.
Sıklıkla duyarlı olan türler
<u>Gram-Pozitif Aeroblar:</u> <i>Staphylococcus aureus</i> (metisiline duyarlı izolatlar)* Koagulaz negatif <i>staphylococcus</i> (metisiline duyarlı izolatlar) <i>Streptococcus pyogenes</i> * Beta-hemolitik streptokoklar
<u>Gram-Negatif Aeroblar:</u> Ampisiline dirençli suşlarında içeren <i>Haemophilus influenzae</i> * <i>Haemophilus parainfluenzae</i> * <i>Moraxella catarrhalis</i> * Penisilinaz üreten ve üretmeyen suşları da içeren <i>Neisseria gonorrhoea</i> * <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Shigella</i> spp
<u>Gram-Pozitif Anaeroblar:</u> <i>Peptostreptococcus</i> spp. <i>Propionibacterium</i> spp.
<u>Spiroketler:</u> <i>Borrelia burgdorferi</i>
Edinilmiş direnç problemi olabilecek mikro-organizmalar
<u>Gram-Pozitif Aeroblar:</u> <i>Streptococcus pneumoniae</i> * Viridans grubu streptokok
<u>Gram-Negatif Aeroblar:</u> <i>Bordetella pertussis</i> <i>C. freundii</i> hariç <i>Citrobacter</i> spp. <i>E. aerogenes</i> ve <i>E. cloacae</i> hariç <i>Enterobacter</i> spp. <i>Escherichia coli</i> * <i>K. pneumoniae</i> dahil <i>Klebsiella</i> spp. * <i>Proteus mirabilis</i> <i>P. penneri</i> ve <i>P. vulgaris</i> hariç <i>Proteus</i> spp. <i>Providencia</i> spp. <i>Salmonella</i> spp.
<u>Gram-Pozitif Anaeroblar:</u> <i>C. difficile</i> hariç <i>Clostridium</i> spp.
<u>Gram-Negatif Anaeroblar:</u> <i>B. fragilis</i> hariç <i>Bacteroides</i> spp. <i>Fusobacterium</i> spp.
Kaltımsal olarak dirençli mikroorganizmalar
<u>Gram-Pozitif Aeroblar:</u> <i>E. faecalis</i> ve <i>E. faecium</i> dahil <i>Enterococcus</i> spp. <i>Listeria monocytogenes</i>

Gram-Negatif Aeroblar:

Acinetobacter spp.
Burkholderia cepacia
Campylobacter spp.
Citrobacter freundii
Enterobacter aerogenes
Enterobacter cloacae
Morganella morganii
Proteus penneri
Proteus vulgaris
P. aeruginosa dahil *Pseudomonas* spp.
Serratia spp.
Stenotrophomonas maltophilia

Gram-Pozitif Anaeroblar:

Clostridium difficile

Gram-Negatif Anaeroblar:

Bacteroides fragilis

Diğerleri:

Chlamydia türleri
Mycoplasma türleri
Legionella türleri

TUGENS ve aminoglikozid antibiyotiklerinin kombinasyonu en azından additif ve bazen sinerjik etki gösterir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Normal gönüllülere intramüsküler (IM) enjeksiyondan sonra ortalama pik serum konsantrasyonları 750 mg doz için 27 ila 35 µg/mL ve 1000 mg doz için 33 ila 40 µg/mL arasında değişmiş ve uygulamayı takiben 30 ila 60 dakika için elde edilmiştir. 750 ve 1500 mg'lık intravenöz (IV) dozları takiben serum konsantrasyonları 15. dakikada sırasıyla yaklaşık 50 ve 100 µg/mL'dir.

EAA ve Cmaks IM ve IV uygulamayı takiben 250 ila 1000 mg'lık tekli doz aralığında dozda artışla doğru orantılı olarak artar görünmektedir. Her 8 saatte bir 1500 mg'lık dozların tekrarlanan intravenöz uygulamasını takiben normal gönüllülerden serumda sefuroksim birikimine dair kanıta rastlanmamıştır.

Dağılım: Kullanılan metodolojiye bağlı olarak proteinlere bağlanma oranı % 33-50'dir.

Kemik, sinoviyal sıvı ve aköz humör içerisinde sefuroksim konsantrasyonu sık görülen patojenler için gerekli minimum inhibitör seviyenin üzerine çıkabilir. Sefuroksim, meninksler inflame iken kan-beyin bariyerini geçer.

Biyotransformasyon:

Sefuroksim metabolize edilmez.

Eliminasyon:

Sefuroksim glomerüler filtrasyon ve tübüler sekresyon ile atılır. İntramüsküler veya intravenöz enjeksiyon sonrası serum yarılanma ömrü yaklaşık 70 dakikadır. Yaşamın ilk haftalarında sefuroksim serum yarılanma ömrü yetişkinlerdekinin 3-5 katı olabilir. Probenesid ile birlikte verilmesi antibiyotiğin atılımını geciktirir ve yüksek serum düzeyleri oluşturur.

Yirmidört saat içinde verilen ilacın hemen tamamı (% 85-90'ı) değişmemiş sefuroksim şeklinde idrarda bulunur. Büyük bir bölümü ilk 6 saatte atılır. Sefuroksim serum seviyeleri diyaliz ile düşürülür.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Cinsiyet

Sodyum tuzu olarak 1000 mg sefuroksimin tekli IV bolus enjeksiyonunu takiben erkekler ve kadınlar arasında sefuroksimin farmakokinetiği açısından bir fark gözlenmemiştir.

Yaşlılar

IM veya IV uygulamayı takiben, yaşlı hastalarda sefuroksimin emilimi, dağılımı ve atılımı eşdeğer renal fonksiyona sahip daha genç hastalardakine benzerdir. Yaşlı hastalarda azalmış renal fonksiyon daha olası olduğundan, sefuroksim dozu seçilirken dikkat gösterilmelidir ve renal fonksiyon takibi faydalı olabilir (bkz. bölüm 4.2).

Pediyatri

Sefuroksimin serum yarılanma ömrünün gestasyonel yaşa göre neonatlarda önemli ölçüde uzadığı gösterilmiştir. Bununla birlikte daha büyük bebeklerde (>3 haftalık) ve çocuklarda 60 ila 90 dakikalık serum yarılanma ömrü yetişkinlerde gözlenene benzerdir.

Renal bozukluk

Sefuroksim başlıca böbreklerden atılır. Bu tip tüm antibiyotiklerle olduğu gibi renal fonksiyonu belirgin olarak azalmış hastalarda (yani kreatinin klerensi <20 mL/dakika) sefuroksimin dozajının daha yavaş atılımı telafi etmek üzere azaltılması düşünülmelidir (bkz., bölüm 4.2). Sefuroksim hemodiyaliz ve peritoneal diyalizle etkili bir şekilde uzaklaştırılır.

Hepatik bozukluk

Sefuroksim başlıca böbreklerden elimine edildiğinden hepatik fonksiyon bozukluğunun sefuroksimin farmakokinetiği üzerinde bir etkiye sahip olması beklenmemektedir.

FK/FD ilişkisi

Sefalosporinler için en *in vivo* etkililik ile korelasyon gösteren en önemli farmakokinetik-farmakodinamik indeksin, bağlanmamış konsantrasyonun ayrı ayrı hedef türler için sefuroksimin minimum inhibe edici konsantrasyonun (MIK) (yani, %T> MIK) üzerinde kaldığı doz uygulama aralığı yüzdesi olduğu (%T) gösterilmiştir.

5.3. Klinik öncesi güvenilirlik verileri

Veri yoktur.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Çözücü Ampul:

Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

TUGENS aminoglikozid antibiyotiklerle birlikte aynı enjektörde karıştırılmamalıdır. % 2.74 a/h sodyum bikarbonat enjeksiyonunun (BP) pH'sı çözeltinin rengini etkilediğinden TUGENS'in seyreltilmesi için önerilmez. Bununla beraber gerektiğinde, infüzyon ile sodyum bikarbonat enjeksiyon alan hastalara TUGENS, takılan set içine zerke edilerek verilebilir.

6.3. Raf ömrü

Açılmamış flakon: 24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar

- Açılmamış flakon:
25°C'nin altında ışıktan koruyarak ambalajında saklanmalıdır.
- Rekonstitüe çözelti:
Kendi çözücüsü ile rekonstitüsyondan sonra, 25°C'nin altındaki oda sıcaklığında 3 saat, buzdolabında (2 – 8°C) 48 saat süreyle fiziksel ve kimyasal stabilitesini korur.
- İnfüzyonluk çözelti:
İntravenöz uygulama için enjeksiyonluk su ile hazırlanan çözelti, geçimli olduğu bir infüzyon sıvısı ile seyreltilir (Bkz. 6.6). İnfüzyon çözeltileri ile karıştırıldığında 25 °C'nin altındaki oda sıcaklığında 24 saat süreyle fiziksel ve kimyasal stabilitesini korur. Metronidazol çözeltisi ile karıştırıldığında, 25 °C'nin altındaki oda sıcaklığında 10 saat süreyle fiziksel ve kimyasal stabilitesini korur.

Mikrobiyolojik açıdan hazırlanan çözeltilerin bekletilmeden kullanılması önerilir. Eğer kullanılmayacaksa saklama koşulları ve süresi kullanıcının sorumluluğundadır.

Hazırlanan TUGENS enjeksiyonluk süspansiyon ve çözeltilerinde saklama sırasında renk koyulaşması görülebilir.

Çocukların göremeyeceği ve erişemeyeceği yerlerde ve ambalajında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Her bir karton kutu; 1 adet flakon ve 1 adet çözücü ampul içermektedir.

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

Çözücü ampul; 6 ml enjeksiyonluk su içeren renksiz, halkalı, cam ampul (Tip I).

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

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

Hazırlanan süspansiyon ve çözeltilerin saklanması sırasında renk koyulaşması görülebilir. Renkteki değişiklikler ilacın aktivitesini ve güvenliliğini etkilemez.

İntramüsküler kullanım için solüsyon hazırlanması:

“TUGENS 750 mg IM/IV” flakona 3 ml enjeksiyonluk su eklenir ve hafif opak bir süspansiyon oluşuncaya kadar çalkalanır. Süspansiyonun tümü enjektöre çekilerek intramüsküler yoldan uygulanır.

İntravenöz kullanım için solüsyon hazırlanması:

İntravenöz: “TUGENS 750 mg IM/IV” flakon içeriği en az 6 ml enjeksiyonluk su ile sulandırılır ve çalkalanır. Enjeksiyonluk çözeltinin tümü enjektöre çekilerek direkt intravenöz yoldan ya da parenteral set içine zerkedilerek uygulanır. Enjeksiyon 3-5 dakika içinde yapılmalıdır. Hazırlanan enjeksiyonluk çözelti, berrak ve renksizdir.

İntravenöz infüzyon: İntravenöz uygulama için enjeksiyonluk su ile hazırlanan çözelti, geçimli olduğu bir infüzyon sıvısı ile 50 veya 100 ml'ye (1-30 mg/ml) seyreltilir. Bu

çözeltiler doğrudan damara uygulanabilir veya hastaya parenteral sıvılar veriliyorsa takılan set içine zerkedilerek verilebilir.

1.5 g TUGENS'in 15 ml enjeksiyonluk su ilavesi ile hazırlanan çözelti Metronidazol enjeksiyonuna katılabilir (500 mg/100 ml), ikisi de aktivitelelerini 25°C nin altında 10 saat korurlar.

TUGENS yaygın olarak kullanılan aşağıdaki intravenöz infüzyon çözeltileri ile karıştırıldığında 25°C'nin altındaki oda sıcaklığında 24 saat süre ile fiziksel ve kimyasal stabilitesini korur. Mikrobiyolojik açıdan hazırlanan çözeltilerin bekletilmeden kullanılması önerilir. Eğer kullanılmayacaksa saklama koşulları ve süresi kullanıcının sorumluluğundadır.

İnfüzyon sıvıları:

% 0.9 sodyum Klorür

% 5 dekstroz

% 10 dekstroz enjeksiyon

% 5 dekstroz + % 0.9 sodyum klorür

% 5 dekstroz + % 0.45 sodyum klorür

% 5 dekstroz +% 0.2 sodyum klorür

Laktatlı ringer

Ringer

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

PharmaVision Sanayi ve Ticaret Anonim Şirketi

Davutpaşa Cad. No:145 34010 Topkapı İstanbul

Telefon: 0212 482 00 00

Faks: 0212 482 00 33

8. RUHSAT NUMARASI

246/52

9. İLK RUHSAT TARİHİ/ RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 29.11.2012

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ