KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

SEFAGEN 1 g IM/IV Enjeksiyonluk Çözelti Hazırlamak İçin Toz ve Çözücü
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:
Her bir flakon 1.000 mg sefotaksime eşdeğer 1.048 mg sefotaksim sodyum içerir.

Yardımcı maddeler:
Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti için toz ve çözücü
Beyaz veya hafif sarı higroskopik toz

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

SEFAGEN, sefotaksime duyarlı mikroorganizmalardan ileri gelen aşağıdaki ciddi enfeksiyonlarda kullanılır:

- **Küratif tedavi**
- Solunum yolları enfeksiyonları
- Üriner sistem enfeksiyonları
- Genital enfeksiyonlar
- Septisemi, bakteriyemi
- Endokardit
- Peritonit dahil karın içi enfeksiyonlar
- Menenjit (Listeria nedenli olan hariç) ve diğer merkezi sinir sistemi enfeksiyonları
- Deri ve yumuşak doku enfeksiyonları
- Kemik ve eklem enfeksiyonları

- **Cerrahi profilaksi**
- Gastrointestinal cerrahi
- Genitoüriner cerrahi
- Obstetrik ve jinekolojik cerrahi

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji /uygulama sıklığı ve süresi

- **Küratif tedavide dozaj**

SEFAGEN, IM veya IV yoldan uygulanan (yavaş enjeksiyon veya infüzyon ile) enjektabl bir antibiyotiktir ve aşağıdaki gibi reçete edilir:

- **Normal renal fonksiyona sahip yetişkinlerde dozaj**

Tablo 1

Endikasyonlar	**Birim doz**	**Doz aralığı**	**Uygulama şekli**	**Günlük doz**
Komplike olmayan gonore	0,5 ya da 1 g	Tek doz	IM	0,5 ila 1 g
Komplike olmayan /orta derecede enfeksiyonlar	1 ila 2 g	8 ya da 12 saat	IM ya da IV	2 ila 6 g
Ciddi enfeksiyonlar	2 g	6 ya da 8 saat	IV	6 ila 8 g

Enfeksiyon duyarlı olmayan türler sebebiyle oluşmuşsa, SEFAGEN'in uygun tedavi olup olmadığının anlaşılması için antibiyotik duyarlılık testi yapılmalıdır.

- **Cerrahi profilaksisinde dozaj:**

Yetişkinlerdeki normal dozaj

Anestezi indüksiyonu sırasında IV ya da IM olarak 1 g sefotaksim verilir, gerekirse operasyon sonrasında tekrarlanır. Bu tedavinin süresi 24 saati geçmemelidir.

Sezaryen ameliyatı

Göbek bağı kesilirken 1 g sefotaksim IV olarak, ardından ilk dozdan 6 ve 12 saat sonra 1 g sefotaksim IM ya da IV olarak uygulanır.

Uygulama şekli:

IV uygulama (enjeksiyon veya infüzyon):

Enjeksiyon ya da infüzyon çözeltisi için suda sefotaksim çözülür ve hemen kullanılmalıdır.
Aralıklı IV enjeksiyonlar için, solüsyon 3 ila 5 dakikalık süre içinde enjekte edilmelidir. Pazarlama sonrası izleme sırasında, potansiyel olarak yaşamı tehdit eden aritmi, santral venöz kateter yoluyla hızlı intravenöz sefotaksim alan çok az sayıda hastada rapor edilmiştir.

IM uygulama

IM uygulama durumunda SEFAGEN, %1 lidokain çözeltisinde çözülerek kullanılmalıdır. Bu sırada ilacın damara zerk edilmemesine dikkat edilmelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:
Böbrek yetmezliği:
– **Renal fonksiyon bozukluğu olan yetişkinlerde dozaj**

Tablo 2

Kreatinin klirensi	**Birim doz**	**Doz aralığı**	**Günlük doz**
≤10 mL/dk	Yarım doz (bk. Tablo 1)	Aynı (bk. Tablo 1)	Yarım doz (bk. Tablo 1)

Kreatinin klirensi ölçülemediğinde, yetişkinler için dozaj serum kreatinin seviyesi kullanılarak aşağıdaki Cockcroft formülü ile hesaplanabilir:

Erkekler: Cl_{Cr} (mL/dk) = $\frac{\text{ağırlık (kg) x (140-yıl cinsinden yaş)}}{\text{72 x serum kreatinin (mg/dL)}}$

ya da $\frac{\text{ağırlık (kg) x (140-yıl cinsinden yaş)}}{\text{0,814 x serum kreatinin (mikromol/L)}}$

Kadınlar: Cl_{Cr} (mL/dk) = 0,85 x yukarıdaki değer

Hemodiyalizdeki hastalarda: Hemodiyalizin olduğu gün, enfeksiyonunun şiddetine göre, günlük 1 ila 2 g sefotaksim, diyalizden sonra uygulanmalıdır.

Pediyatrik popülasyon:
– **Normal renal fonksiyona sahip prematürelerde, yenidoğanlarda, bebeklerde ve çocuklarda dozaj**

Tablo 3

Hastalar	**Yaş ya da ağırlık**	**Günlük doz**	**Yol**	**Doz aralığı**
Prematüre	0 ila 1 hafta	50 ila 100 mg/kg/gün	IV	12 saat
Prematüre	1 ila 4 hafta	75 ila 150 mg/kg/gün	IV	8 saat
Bebekler ve Çocuklar	<50 kg	50 ila 100 mg/kg/gün Menenjit gibi şiddetli enfeksiyonlar için, günlük doz iki katına çıkarılabilir.	IV* ya da IM*	6 ila 8 saat
Çocuklar	≥50 kg	Yetişkin dozajı		

*24 saat içinde 2 g aşılmamalıdır. IM yoldan %1 lidokainle hazırlanmış çözelti, 30 aylıktan büyük çocuklarda kullanılmalıdır.

4.3 Kontrendikasyonlar

- Sefalosporinlere karşı aşırı duyarlılık durumunda
- Sefotaksime veya ilacın içeriğindeki maddelerden birine aşırı duyarlılık durumunda

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

- Süperenfeksiyon

Diğer antibiyotiklerle olduğu gibi, sefotaksim kullanımı, özellikle uzun süreliyse, duyarlı olmayan mikroorganizmaların aşırı çoğalması ile sonuçlanabilir. Hastanın durumunun sürekli olarak değerlendirilmesi gerekir. Tedavi sırasında süperenfeksiyon oluşursa uygun önlemler alınmalıdır.

- Anafilaktik reaksiyonlar

Sefalosporinler reçete edilmeden önce hastada alerjik diyatez ve özellikle beta-laktam antibiyotiklere karşı aşırı duyarlılık olup olmadığı konusunda bilgi alınması gerekir.

Aşırı duyarlılık reaksiyonu oluşması halinde, tedavi durdurulmalıdır.

Daha önce sefalosporinlere ani-tip aşırı duyarlılığı olduğu bilinen hastalarda SEFAGEN kullanımı kesinlikle kontrendikedir. Herhangi bir kuşku bulunması durumunda, olası herhangi bir anafilaktik reaksiyonu tedavi etmek üzere ilk uygulama sırasında bir hekimin hazır bulunması önemlidir.

Vakaların %5 ila %10'unda penisilinler ve sefalosporinler arasında çapraz alerji bulunduğundan, penisiline duyarlı kişilerde sefalosporinleri kullanırken son derece temkinli olmak gerekir; ilk uygulama sırasında dikkatli bir takip önemlidir. Bu iki antibiyotik grubu ile ortaya çıkan aşırı duyarlılık reaksiyonları (anafilaksi) ciddi hatta ölümcül olabilir (acil önlemler için ''Anafilaktik şokta alınması gerekli acil önlemler'' bölümüne bakınız). Aşırı duyarlılık reaksiyonu oluşması halinde, tedavi durdurulmalıdır.

- Ciddi büllöz reaksiyonlar

Sefotaksim ile Stevens-Johnson sendromu ya da toksik epidermal nekroliz gibi ciddi deri reaksiyonları bildirilmiştir (bk. Bölüm 4.8). Hastalara deri ve/veya mukoza reaksiyonu ortaya çıktığında tedaviye devam etmeden önce hemen doktorları ile iletişime geçmeleri söylenmelidir.

- Şiddetli cilt reaksiyonları

Akut generalize ekzantematöz püstüloz (AGEP), Stevens-Johnson sendromu (SJS), toksik epidermal nekroliz (TEN), eozinofili ve sistemik semptomların eşlik ettiği ilaç reaksiyonu (DRESS) dahil olmak üzere, hayatı tehdit edici veya ölümcül olabilen ciddi kutanöz advers reaksiyonlar (SCAR'lar), sefotaksim tedavisiyle ilişkili olarak pazarlama sonrası rapor edilmiştir.

Reçeteleme sırasında hastalara, bu cilt reaksiyonlarının belirti ve semptomları açıklanmalıdır. Bu reaksiyonları düşündüren belirti ve semptomlar ortaya çıkarsa sefotaksim derhal kesilmelidir.

Hastada sefotaksim kullanımıyla AGEP, SJS, TEN veya DRESS geliştiyse sefotaksim tedavisi yeniden başlatılmamalı ve kalıcı olarak kesilmelidir. Çocuklarda döküntü görünümü, altta yatan enfeksiyon veya alternatif bir enfeksiyon süreciyle karıştırılabilir ve doktorlar, sefotaksim

tedavisi sırasında döküntü ve ateş semptomları gelişen çocuklarda sefotaksim reaksiyonu olasılığını göz önünde bulundurmalıdır.

- *Clostridium difficile* ile ilişkili hastalık (ör. psödomembranöz kolit)

Özellikle geniş spektrumlular olmak üzere çeşitli antibiyotikler ile tedavi sırasında ya da tedaviden sonraki ilk haftalarda ortaya çıkan şiddetli ve/veya uzun süreli ishal *Clostridium difficile* ile ilişkili hastalığın belirtisi olabilir. Bunun da en şiddetli şekli psödomembranöz kolittir. Ender koyulan bir tanı olmakla birlikte endoskopik ve/veya histolojik incelemeler ile ölümcül seyredebilen bu hastalık doğrulanabilir. *Clostridium difficile* nedenli hastalığı teşhis etmenin en iyi yolu, feçeste bu patojenin ve daha da önemlisi bunun sitotoksinlerinin araştırılmasıdır.

Psödomembranöz kolitten kuşkulanılması durumunda SEFAGEN hemen kesilmeli ve gecikmeden uygun antibiyotik tedavisi (örneğin; oral vankomisin veya metronidazol) başlanmalıdır.
Fekal staz, *Clostridium difficile* ile ilişkili hastalığın şiddetini artırabilir.
Peristaltizmi baskılayan ilaçlar kullanılmamalıdır.

- Hematolojik reaksiyonlar

Özellikle uzun süreli tedavilerde sefotaksim tedavisi sırasında lökopeni, nötropeni ve daha seyrek olarak agranülositoz gelişebilir. 7-10 günden uzun süren tedavilerde beyaz kan hücreleri izlenmeli ve nötropeni durumunda tedavi kesilmelidir.

Bazı olgularda tedavi kesilmesi ardından hızla düzelen eozinofili ve trombositopeni bildirilmiştir. Hemolitik anemi olguları da bildirilmiştir (bk. Bölüm 4.8).

- Renal yetmezlik

Ciddi renal yetmezliği olanlarda doz, kreatinin klirensine göre ayarlanmalıdır. Eğer gerekiyorsa, serum kreatinin bazında düzenlenmelidir.

- Renal fonksiyonun izlenmesi

Eğer sefotaksim aminoglikozidler ile birlikte verilecekse dikkatli olunmalıdır. Böyle durumlarda hastaların renal fonksiyonu izlenmelidir.

- Nörotoksisite

Sefotaksim dahil olmak üzere yüksek doz beta laktam antibiyotikleri özellikle renal yetmezliği olan hastalarda ensefalopatiye yol açabilir (bilinç kaybı, anormal hareketler ve konvülsiyonlar) (bk. Bölüm 4.8). Hastalara bu reaksiyonlar ortaya çıktığında tedaviye devam etmeden önce hemen doktorları ile iletişime geçmeleri söylenmelidir.

- Uygulama önlemleri

Pazarlama sonrası izlemde az sayıda olguda santral venöz kateter ile hızlı intravenöz uygulamada yaşamı tehdit etme potansiyeli olan aritmi bildirilmiştir. Önerilen enjeksiyon ya da infüzyon süresine uyulmalıdır (bk. Bölüm 4.2).

- Laboratuvar testleri üzerine etkisi

Diğer sefalosporinlerle olduğu gibi sefotaksim ile tedavi edilen bazı hastalarda pozitif Coombs testi saptanmıştır. Bu fenomen kan çaprazlama testini etkileyebilir.

Özgün olmayan indirgeyicilerle yapılan idrar glukoz testi yalancı pozitif sonuç verebilir. Bu fenomen glukoz oksidaza özgü yöntem kullanıldığında görülmemektedir.

- Nötropeni

10 günden uzun süren tedavilerde beyaz kan hücrelerinin sayımı yapılmalı ve nötropeni durumunda SEFAGEN tedavisi kesilmelidir.

Her bir flakon 2,2 mmol (50,5 mg) 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

Aminoglikozid antibiyotikler ve diüretikler

Aminoglikozid antibiyotikler veya furosemid gibi potent diüretiklerle tedavi edilen hastalara yüksek dozda sefalosporin uygulanırken, bu kombinasyonların böbrek fonksiyonu üzerindeki olası yan etkilerine karşı dikkatli olunmalıdır. Ancak önerilen dozlarda sefotaksim ile nefrotoksisitede artış beklenmez.

Probenesid, sefalosporinlerin renal tübüllerden atılımını geciktirir ve plazma konsantrasyonlarında artışa neden olur.

Diğer sefalosporinlerle olduğu gibi, sefotaksim nefrotoksik ilaçların nefrotoksik etkilerini artırabilir.

Sefalosporinlerle tedavi sırasında Coombs testleri pozitif olabilir. Sefotaksim ile tedavi sırasında da karşılaşılabilen bu durum, kanda çapraz karşılaştırma (cross-matching) testiyle etkileşebilir.

Sefotaksim ile tedavi edilen hastalarda, bakır redüksiyon testleriyle (Benedict ve Fehling solüsyonları veya Clinitest) üriner glukoz testi yanlış-pozitif sonuç verebilir. Glukoz-oksidaz-spesifik yöntem kullanıldığında bu duruma rastlanmamaktadır.

Özel popülasyona ilişkin ek bilgiler

Veri yoktur.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: B.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Doğurganlık çağındaki kadınlarda, ilacın muhtemel yararı ile potansiyel riski değerlendirilerek kullanımına karar verilmelidir.

Doğum kontrol yöntemleri ile etkileşim konusunda veri bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi

Sefotaksim plasentaya geçer.

Birkaç hayvan türünde yapılan çalışmalarda herhangi bir teratojenik veya fetotoksik etki meydana gelmemiştir.

Sefotaksim için, gebeliklerde maruz kalmaya ilişkin klinik veri mevcut değildir.

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.

Buna karşın, insanlarda hamilelik sırasında sefotaksimin güvenilirliği henüz kanıtlanmamıştır ve bu nedenle hamilelik sırasında kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi
Sefotaksim anne sütüne geçtiğinden ya emzirme ya da annenin SEFAGEN ile tedavisi kesilmelidir.

Üreme yeteneği/ Fertilite
Fare, sıçan ve tavşanlarda üreme toksisitesi çalışmaları, gelişme üzerine ve teratojenik etkisi olmadığını göstermiştir. Fertilite, prenatal ve postnatal gelişme etkilenmemiştir (bk. Bölüm 5.3).

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Sefotaksim sersemliğe neden olabilir ve araç ve makine kullanımını etkileyebilir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Çok yaygın (≥ 1/10); yaygın (≥1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (≥1/1.000 ila <1/100); seyrek (≥1/10.000 ila <1/1.000); çok seyrek (<1/10.000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Kan ve lenf sistemi hastalıkları
Yaygın olmayan:
Tedavi sonlandırıldığında geri dönüşümlü olan eozinofili, trombositlerde azalma (trombositopeni) ve eozinofil sayısında artma (eozinofili) rapor edilmiştir.

Bilinmiyor:
Tedavisi sırasında, özellikle uzun süreli tedavilerde, diğer beta-laktam antibiyotiklerde olduğu gibi, nötropeni ve daha seyrek olarak agranülositoz gelişebilir.

Hemolitik anemi ve tedavi sonlandırıldığında geri dönüşümlü olan nötropeni bildirilmiştir.
10 günden uzun süren tedavilerde kan sayımı mutlaka takip edilmelidir.

Bağışıklık sistemi hastalıkları
Yaygın olmayan:
Jarisch-Herxheimer reaksiyonu
Diğer antibiyotiklerle de bildirildiği gibi, borelliosis tedavisinin ilk günlerinde Jarisch-Herxheimer reaksiyonu gelişebilir.

Birkaç hafta süren borelliosis tedavisinden sonra aşağıda belirtilen semptomların bir veya birkaçının ortaya çıktığı rapor edilmiştir: Deri döküntüsü, kaşıntı, ateş, lökopeni, karaciğer enzimlerinde yükselme, solunum güçlüğü, eklem rahatsızlığı. Bu belirtiler, bir dereceye kadar hastanın tedavi gördüğü hastalığın semptomlarıyla uygunluk göstermektedir.

Bilinmiyor:
Aşırı duyarlılık reaksiyonları bildirilmiştir. Bunlar, deri döküntüsü, kaşıntı ve daha seyrek olarak ürtiker vücut ısısının normalin üzerine çıkması ve nadir olarak anafilaksiyi (şokla sonuçlanabilen anjiyoödem, bronkospazm) içerir (bk. Bölüm 4.4).

Sinir sistemi hastalıkları
Yaygın olmayan:
Konvülsiyonlar.
Bilinmiyor:
Baş ağrısı, sersemlik

Sefotaksim dahil yüksek doz beta-laktam antibiyotiklerinin uygulanması, özellikle böbrek yetmezliği olan hastalarda ensefalopatiye neden olabilir (ör; bilinç bozukluğu, anormal hareketler ve konvülsiyonlar).

Kardiyak hastalıklar
Bilinmiyor:
Santral venöz kateter yolundan hızlı bolus şeklinde sefotaksim uygulanmasını takiben çok az sayıda hastada hayatı tehdit eden aritmi bildirilmiştir.

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar
Bilinmiyor:
Bronkospazm

Gastrointestinal hastalıklar
Yaygın olmayan:
İshal.

Bilinmiyor:
Bulantı, kusma, karın ağrısı gelişebilir.

Tüm diğer geniş spektrumlu antibiyotiklerle olduğu gibi, bazı vakalarda kanlı dışkının eşlik edebildiği ishal bazen enterokolitin bir semptomu olabilir. Antibiyotiklerle ortaya çıkabilen enterokolitin özel bir formu psödomembranöz kolittir (çoğu vakada *Clostridium difficile*'ye bağlıdır) (bk. Bölüm 4.4).

Hepato-biliyer hastalıklar
Yaygın olmayan:
Karaciğer enzimleri (ALT, AST, LDH, gamma-GT ve/veya alkalen fosfataz,) ve/veya bilirubin düzeylerinde artış. Aynı zamanda enfeksiyonla da açıklanabilen bu laboratuvar parametrelerindeki bozukluklar seyrek olarak normal değerlerin üst sınırlarının iki katını aşabilir ve genellikle kolestatik ve çoğunlukla da asemptomatik bir karaciğer hasarına yol açabilir.

Bilinmiyor:
Hepatit (bazen sarılıkla beraber) bildirilmiştir.

Deri ve deri altı doku hastalıkları
Yaygın olmayan:
Döküntü, pruritus, daha az sıklıkla ürtiker.

Bilinmiyor:
Diğer sefalosporinlerle olduğu gibi, bazı büllöz erüpsiyon vakaları (eritema multiforme, Stevens-Johnson sendromu ve toksik epidermal nekroliz) ve ışığa duyarlılık reaksiyonu bildirilmiştir.

Eozinofili ve sistemik semptomların eşlik ettiği ilaç reaksiyonu (DRESS) (bk. Bölüm 4.4)

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları
Yaygın olmayan:
Özellikle aminoglikozidler ile birlikte kullanıldıklarında sefotaksim de dahil olmak üzere sefalosporinlerin uygulaması sırasında renal fonksiyonda düşüş (kreatinin yükselmesi) gözlemlenmiştir.

Bilinmiyor:
Diğer bazı sefalosporinlerle olduğu gibi, sefotaksim ile tedavi edilen vakalarda interstisyel nefrit gelişebilir.

Üreme sistemi ve meme hastalıkları
Bilinmiyor:
Vajinal kandidiazis.

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar
Çok yaygın:
Enjeksiyon bölgesinde ağrı (IM uygulama)

Yaygın olmayan:
Ateş
Enjeksiyon yerinde inflamasyon

İntravenöz sefotaksim uygulanan hastalarda birkaç vakada flebit/tromboflebit bildirilmiştir. Bununla birlikte, bu durum nadiren tedavinin kesilmesine yol açmıştır.

Bilinmiyor:
Süperenfeksiyon: Diğer antibiyotiklerle olduğu gibi, sefotaksim kullanımı, özellikle uzun süreli ise, duyarlı olmayan mikroorganizmaların aşırı çoğalması ile sonuçlanabilir. Hastanın durumunun sürekli olarak değerlendirilmesi gerekir. Tedavi sırasında süperenfeksiyon oluşursa uygun önlemler alınmalıdır.

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

Sefotaksimin serum düzeyleri periton diyalizi veya hemodiyalizle düşürülebilir. Doz aşımı durumunda, özellikle böbrek yetmezliğinde geri dönüşümlü ensefalopati oluşma riski vardır. Belirli bir antidot bulunmamaktadır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Beta laktam antibiyotikleri
ATC kodu: J01DD01

Sefotaksim parenteral yolla uygulanan, 2-aminotiyazol sefalosporin grubu bir antibiyotiktir. Etkisini hücre duvarının sentezini inhibe ederek gösterir. Birçok beta laktam'a karşı stabildir.

Sefotaksim genel olarak aşağıdaki mikroorganizmalara etkilidir:
Aeromonas hydrophila, Bacillus subtilis, Bordetella pertussis, Borrelia burgdorferi, Moraxella (Branhamella) catarrhalis, Citrobacter diversus, Citrobacter freundii*, Clostridium perfringes, Corynebacterium diptheriae, E. coli, Enterobacter spp*, Erysipelothrix insidiosa, Eubacterium,* Haemophilus ampisiline dirençli penisilinaz üreten ve üretmeyen suşlar dahil, *Klebsiella pneumonia, Klebsiella oxytoca,* metisiline duyarlı stafilokoklar penisilinaz üreten ve üretmeyen suşlar dahil, *Morganella morganii,* Neisseria gonorrhoae penisilinaz üreten ve üretmeyen suşlar dahil, *Neisseria meningitidis, Propionibacterium, Proteus mirabilis, vulgaris, Providencia, streptococcus pneumonia, Salmonella türleri, Serratia türleri*, Shigella, streptokoklar, Veillonella, Yersinia**

*Sefotaksime duyarlılık epidemiyolojiye ve ülkenin direnç seviyesine bağlıdır.

Aşağıdaki mikroorganizmalar sefotaksime dirençlidir:
Acinetobacter baumanii, Bacteroides fragilis, Clostridium difficile Enterococcus, Gram negatif aneroblar*, Listeria monocytogenes,* metisiline dirençli stafilokoklar, *Pseudomonas aeruginosa, Pseudomonas cepacia, Stenotrophomonas maltophilia.*

5.2 Farmakokinetik özellikler

Yetişkinlerdeki farmakokinetik özellikler

Tablo 4

	Sağlıklı yetişkinler	**Sağlıklı yetişkinler**
	IV (5 dakika)	IM
1. Doz	1 g	1 g
2. Absorbsiyon		
Biyoyararlanım (%)	100	90-95
3. Kinetik parametreler		
T_{maks} (sa.)		0,5
C_{maks} (mikrog/mL)	100	20-30
Terminal yarılanma ömrü (sa.)	0,9-1,1	1,3
Dağılım hacmi (L/kg)	0,3	

Proteine bağlanma		
Tip	Albümin	
%	25-40	
4. Biyotransformasyon		
Karaciğer	+	
Metabolitler		
M1	Desasetil CTX*	
M2	Laktamin form	
M3	Laktamin form	
5. Eliminasyon		
İdrar	%90	
	CTX: %50	
	Desasetil CTX: %15-25	
	M2+M3: %15-30	
Feçes	%10	

*Sağlıklı gönüllülerde desasetilsefotaksimin yarılanma ömrü yaklaşık olarak 2 saattir. Antibakteriyel etkisi sefotaksimle sinerjiktir.

Dağılım:
5 dakika süresince 1 g IV enjeksiyonunun ardından, plazma konsantrasyonu 100 mikrog/mL'dir. IM yolu ile verilen aynı 1 g'lık dozun ½ saat sonra maksimum plazma konsantrasyonu 20 ila 30 mikrog/mL'dir.

Sanal yarılanma ömrü 1 saat (IV yol) ila 1-1,5 saattir (IM yol)

Sanal dağılım hacmi 0,3 L/kg'dır.

Sefotaksimin plazma proteinlerine bağlanma oranı, özellikle albümine olmak üzere %25-40 arasında değişmektedir.

Biyotransformasyon:
Karaciğerde metabolize olur.

Eliminasyon:
%50'si değişmemiş sefotaksim ve yaklaşık %20'si desasetilsefotaksim halinde olmak üzere uygulanan dozun yaklaşık %90'ı idrar yolu ile elimine edilir.

Hastalardaki karakteristik özellikler
Yaşlılarda:
80 yaşından büyük hastalarda, sefotaksimin yarılanma ömrü ortalama olarak 2,5 saate yükselmektedir. Dağılım hacmi gençlerle karşılaştırıldığında değişmemiştir.
Renal bozukluğu olan yetişkin hastalar:
Dağılım hacmi hemen hemen değişmez, böbrek yetmezliğinin son aşamasında bile yarı ömrü 2,5 saati geçmez.

Bebekler, çocuklar, yenidoğanlar ve prematüre bebekler:
Bebek ve çocuklarda, sefotaksimin plazma seviyeleri ve dağılım hacmi, mg/kg cinsinden aynı dozu alan yetişkinlerde gözlenenlere benzerdir. Yarılanma ömrü 0,75 ila 1,5 saat arasında değişir.

Yenidoğanlarda ve prematüre bebeklerde, dağılım hacmi, bebeklerde ve çocuklardakilere benzerdir. Ortalama yarılanma ömrü 1,4 ila 6,4 saat arasında değişir.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Akut toksisite:

Hayvan deneylerinde, sefotaksimin akut toksisitesi düşüktür, sıçan ve farelerde IV uygulamayı takiben LD_{50} değerleri yaklaşık 10 g/kg düzeyindedir. Bu türlerde sefotaksim intraperitonal, SC veya IM yoldan uygulandığında toksisite daha da düşüktür. Köpeklerde, LD_{50} 1,5 g/kg'dan büyüktür.

Sıçan ve köpeklerde subakut toksisite; 13 hafta süreyle, sıçanlarda SC 300 mg/kg/gün doz; köpeklerde IV 1.500 mg/kg/gün doz uygulanarak yürütülmüştür.

Kronik toksisite:

Kronik toksisite çalışmalarında, 6 ay süreyle, sıçanlarda SC 250 mg/kg/gün doz; köpeklerde IV 250 mg/kg/gün doz uygulanmıştır. Bu çalışmalarda gözlenen toksisite, minimumdur ve sıçanlarda, ince bağırsakta (çekum) dilatasyon ve yüksek dozlarda hafif renal toksisite belirtileri görülür. Bu sonuçlar, sefotaksimin düşük toksisitesini göstermektedir.

Teratojenite:

Fare, sıçan ve tavşanlarda üreme toksisitesi çalışmaları, gelişme üzerine ve teratojenik etkisi olmadığını göstermiştir. Fertilite, prenatal ve postnatal gelişme etkilenmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Çözücü ampul:
Enjeksiyonluk su

6.2 Geçimsizlikler

SEFAGEN diğer antibiyotiklerle aynı enjektör içinde ya da infüzyon solüsyonları içerisinde karıştırılmamalıdır. Bu durum aminoglikozidler olmak üzere tüm antibiyotikler için geçerlidir.

6.3 Raf ömrü

60 ay.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında ve ambalajında saklayınız. Işıktan koruyunuz.

Enjeksiyon veya infüzyon için enjeksiyonluk su ile hazırlanmış çözelti:
Sefotaksim steril toz, enjeksiyon için su içinde hazırlandıktan sonra aşağıdaki koşullarda saklanabilir:
- Oda sıcaklığında 12 saate kadar (+25°C'yi geçmeyen/normal ışıkta)
- Soğutma koşullarında 24 saate kadar (+2°C ila 8°C / ışıktan korunarak)

Solüsyonun açık sarımsı rengi, antibiyotik aktivitenin bozulduğunu göstermez.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Karton kutuda, toz içeren cam flakon ile 4 mL enjeksiyonluk su içeren cam ampul ve kullanma talimatı ile birlikte sunulmaktadır.

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 Yönetmeliği" ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

BİLİM İLAÇ SAN. ve TİC. A. Ş.
Beyoğlu-İSTANBUL

8. RUHSAT NUMARASI

146/86

9. RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 28.12.1988
Ruhsat yenileme tarihi:-

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ