KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ROXİPİME 0.5 g İ.M./İ.V. enjeksiyon ve infüzyon için toz içeren flakon

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:
Her bir flakon toz halde 0.5 g sefepime eşdeğer miktarda 0.5946 g sefepim hidroklorür içerir.

Yardımcı maddeler:
Yardımcı maddeler için 6.1' e bakınız.
Her bir çözücü ampul 5 ml enjeksiyonluk su içerir.

3. FARMASÖTİK FORMU

Enjeksiyonluk steril toz
Açık sarı beyaz renkte toz. Hazırlanan çözelti ise renksiz ila amber rengi arasında ve berrak olur.

4. KLİNİK ÖZELLİKLERİ

4.1. Terapötik endikasyonları

ROXİPİME aşağıdaki belirtilen enfeksiyonların tedavisinde eğer etken organizma duyarlı ise kullanılır.

- Pnömoni ve bronşit dahil alt solunum yolu enfeksiyonları
- Piyelonefrit dahil komplike ve komplike olmayan idrar yolu enfeksiyonları
- Deri ve yumuşak doku enfeksiyonları
- Peritonit ve safra yolu enfeksiyonları dahil batın içi enfeksiyonlar
- Jinekolojik enfeksiyonlar
- Septisemi
- Febril nötropenide ampirik tedavi: Sefepim febril nötropeninin ampirik tedavisinde monoterapi olarak endikedir. Çok ağır enfeksiyon riski taşıyan hastalarda (örneğin kemik iliği transplantasyonu öyküsü olan, hipotansiyonu olan, hematolojik bir bozukluğa sahip, şiddetli ya da uzamış nötropenisi olan hastalar) antimikrobiyal monoterapi uygun olmayabilir.
- İntra-abdominal ameliyat geçiren hastalarda cerrahi profilakside
- Çocuklarda bakteriyel menenjit

Enfeksiyon etkeni organizmanın sefepime duyarlılığını saptamak için kültür ve duyarlılık testleri yapılmalıdır. ROXİPİME ile ampirik tedavi duyarlılık testlerinin sonuçları beklenmeden başlatılabilir ve bu testlerin sonuçları belirlendiğinde antibiyotik tedavisi sonuca göre düzenlenmelidir.

ROXİPİME gram-pozitif ve gram-negatif bakterilere karşı geniş spektrumlu bakterisid etkisi nedeni ile enfeksiyona neden olan organizmanın/organizmaların belirlenmesinden önce monoterapi olarak uygulanabilir.

Aerobik-anaerobik karışık enfeksiyon riski olan hastalarda, özellikle eğer sefepime duyarlı olmayan bakteriler varsa, tedavinin başında etken organizma belirlenene kadar anti-anaerobik bir ilacın tedaviye ilavesi önerilir. Sonuçlar belli olunca, duyarlılık profiline göre, ROXİPİME'in diğer antiinfektif ajanlarla kombine uygulanıp uygulanmayacağına karar verilir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Yetişkinler ve 40 kg'ın üzerindeki çocuklar
Normal böbrek fonksiyonları olan yetişkinlerde ve vücut ağırlıkları 40 kg'ın üzerinde olan çocuklarda ROXİPİME doz uygulama şeması Tablo 1'de gösterilmiştir.

TABL
O 1
Normal böbrek fonksiyonları olan yetişkinler ve 40 kg'ın üzerindeki çocuklar (12 yaş ve üstü) için önerilen doz şeması*

Enfeksiyonun ciddiyeti	Doz ve uygulama yolu	Doz aralığı
Hafif ve orta dereceli idrar yolu enfeksiyonları	500 mg- 1 g İ.V. veya İ.M.	12 saatte bir
İdrar yolu enfeksiyonları dışında kalan hafif ve orta dereceli enfeksiyonlar	1 g İ.V. veya İ.M.	12 saatte bir
Ciddi enfeksiyonlar	2 g İ.V.	12 saatte bir
Çok ciddi veya hayatı tehdit eden enfeksiyonlar	2 g İ.V.	8 saatte bir

*Tedavinin normal süresi 7-10 gündür, daha ciddi enfeksiyonlarda daha uzun süreli tedavi gerekebilir. Febril nötropeninin ampirik tedavi süresi 7 gündür ya da nötropeni kaybolana kadar devam eder.

Cerrahi profilaksi (Yetişkinler)
İntra-abdominal ameliyat geçiren hastalarda enfeksiyonu önlemek için önerilen profilaksi dozu aşağıdaki gibidir:

İlk cerrahi insizyondan 60 dakika önce başlayarak 2 g intravenöz tek doz ROXİPİME 30 dakikalık infüzyon şeklinde uygulanır (Bkz. Bölüm 6.6.). ROXİPİME infüzyonu biter bitmez 500 mg intravenöz tek doz metronidazol uygulanmalıdır. Metronidazol dozu kullanma talimatına göre hazırlanmalı ve uygulanmalıdır. Geçimsizlikten dolayı, ROXİPİME ve metronidazol aynı kapta karıştırılmamalıdır (Bkz. Bölüm 6.6.); metronidazol infüzyonundan önce intravenöz hattın uygun bir sıvı ile yıkanması önerilir.

Eğer ameliyat ilk profilaksi dozundan itibaren 12 saatten daha uzun sürerse, ilk dozdan 12 saat sonra ikinci bir ROXİPİME dozu ve bunu takiben metronidazol uygulanmalıdır.

Çocuklar (1 ay veya daha büyük / Normal böbrek fonksiyonu)

Önerilen normal dozlar:
Pnömoni, idrar yolları enfeksiyonları, deri ve yumuşak doku enfeksiyonları: 2 aydan daha büyük ve vücut ağırlıkları ≤ 40 kg olan hastalar için 10 gün süreyle her 12 saatte bir 50 mg/kg. Daha ciddi enfeksiyonlarda doz aralığı 8 saatte bire indirilebilir.

Septisemi, bakteriyel menenjit ve ampirik febril nötropeni tedavisi: 2 aydan daha büyük ve vücut ağırlıkları ≤ 40 kg olan hastalar için 7-10 gün süreyle her 8 saatte bir 50 mg/kg.

2 aydan küçük bebeklerde ROXİPİME kullanımı ile ilgili yeterli çalışma yapılmamıştır. Yapılan çalışmalarda 50 mg/kg'lık dozlar kullanılmışsa da, 2 aydan büyük hastalarda elde edilen farmakokinetik verilere bakarak, 1-2 aylık bebeklerde her 12 ya da 8 saatte bir 30 mg/kg'lık bir doz önerilebilir. 2 aydan büyük hastalara verilen 50 mg/kg ve 1-2 aylık hastalara verilen 30 mg/kg dozlar, 2 g yetişkin dozu ile kıyaslanabilirdir. Bu hastalara ROXİPİME uygulanırken dikkatli olunmalıdır.

Vücut ağırlıkları 40 kg'ın üstünde olan pediyatrik hastalara yetişkinler için önerilen dozlar uygulanabilir (Bkz. Tablo 1). 12 yaşından büyük, vücut ağırlığı 40 kg'ın altında olanlarda ise pediyatrik dozların uygulanması gerekir. Pediyatrik hastalardaki doz yetişkinler için önerilen maksimum dozu geçmemelidir (her 8 saatte bir 2 g). Pediyatrik hastalarda intramüsküler uygulamaya dair sınırlı deneyim vardır.

Uygulama şekli:
ROXİPİME intravenöz ya da intramüsküler olarak uygulanabilir (Bkz. Bölüm 6.6). Doz ve uygulama yolu, enfeksiyon etkeni organizmaların duyarlılık dereceleri, enfeksiyon şiddeti, hastanın durumu ve böbrek fonksiyonlarına göre değişir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:
Böbrek fonksiyon yetersizliği olan hastalarda, daha yavaş olan böbrek eliminasyon hızını kompanse etmek için sefepim dozunun ayarlanması gerekir. Hafif ila orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda tavsiye edilen başlangıç sefepim dozu böbrek fonksiyonları normal olan hastalara uygulanan doz ile aynı olmalıdır.

Böbrek yetmezliği olan yetişkin hastalarda kreatinin klerensine göre önerilen idame dozu Tablo 2'de sunulmuştur.

Sadece serum kreatinin değerleri mevcut ise aşağıdaki formül (Cockcroft ve Gault denklemi) ile kreatinin klerensi tayin edilebilir.

$$\text{Erkeklerde: Kreatinin klerensi (ml/dak)} = \frac{\text{Ağırlık (kg)} \times (140\text{-yaş})}{72 \times \text{serum kreatinini (mg/dl)}}$$

Kadınlarda: 0.85 × yukarıdaki değer

TABLO 2
Böbrek yetmezliği olan yetişkin hastalarda idame doz şeması *

Kreatinin klerensi (ml/dk)	Önerilen idame dozu			
	Çok ciddi veya hayatı tehdit eden enfeksiyonlar	Ciddi enfeksiyonlar	İdrar yolu enfeksiyonları dışında kalan hafif ve orta dereceli enfeksiyonlar	Hafif ve orta dereceli idrar yolu enfeksiyonları
>50	8 saatte bir 2g	12 saatte bir 2g	12 saatte bir 1g	12 saatte bir 500mg
30-50	12 saatte bir 2g	24 saatte bir 2g	24 saatte bir 1g	24 saatte bir 500mg
11-29	24 saatte bir 2g	24 saatte bir 1g	24 saatte bir 500mg	24 saatte bir 500mg
≤10	24 saatte bir 1g	24 saatte bir 500 mg	24 saatte bir 250mg	24 saatte bir 250mg
Hemodiyaliz*	24 saatte bir 500mg	24 saatte bir 500mg	24 saatte bir 500mg	24 saatte bir 500mg

*Farmakokinetik modelleme bu hastalar için azaltılmış dozlamanın gerekli olduğunu göstermektedir. Sefepim alan hemodiyaliz hastalarının dozlaması aşağıdaki şekilde olmalıdır: Sefepim tedavisinin ilk günü 1 g yükleme dozu ve bunu takiben febril nötropeni dışındaki tüm enfeksiyonlar için her gün 500 mg; febril nötropeni için ise her gün 1 g'dır. Diyaliz günlerinde, sefepim diyalizi takiben uygulanır. Sefepim mümkün olduğu kadar günün aynı saatinde uygulanmalıdır.

Diyaliz hastaları: Hemodiyaliz uygulanacak hastalarda, diyaliz başlangıcında vücutta bulunan sefepimin yaklaşık %68'i 3 saat süren bir diyaliz süresince atılır. Ayakta peritoneal diyaliz yapılacak hastalarda, sefepim böbrek fonksiyonları normal olan hastalar için önerilen dozlarda uygulanabilir (örn. Enfeksiyonun ciddiyetine göre 48 saat ara ile 250 mg, 500 mg, 1 g veya 2 g).

Böbrek yetmezliği olan çocuklar: Pediyatrik hastalarda sefepim başlıca idrarla atıldığı için (Bkz. Bölüm 5.2.), bu popülasyonda ROXİPİME dozunun ayarlanması gerekir.

2 ay – 12 yaş arası hastalarda 50 mg/kg'lık ve 1-2 aylık hastalarda 30 mg/kg'lık dozlar yetişkinlerdeki 2 g'lık doza eşdeğerdir. Yukarıdaki tabloda (Tablo 2) gösterildiği gibi, doz araları aynı şekilde uzatılmalı ya da doz azaltılmalıdır. Sadece serum kreatinin biliniyorsa, aşağıdaki metotlar kullanılarak kreatinin klerensi hesaplanabilir.

Kreatinin klerensi (ml/dak./1.73 m^2) = 0.55 × boy (cm) / serum kreatini (mg/dl) Kreatinin klerensi

(ml/dak./1.73 m^2) = 0.52 × boy (cm) / serum kreatini (mg/dl) – 3.6

Karaciğer yetmezliği: Karaciğer yetmezliği durumunda doz ayarlaması gerekmez.

Pediyatrik popülasyon: Ayrıntılı bilgi için "Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi" bölümünde çocuklar ile ilgili kısma bakınız.

Geriyatrik popülasyon: Klinik çalışmalarda, böbrek yetmezliği olmadığı takdirde normal yetişkinler için önerilen dozu alan yaşlı hastalarda ROXİPİME'in klinik etkinliği ve güvenliliğinin yetişkin hastalardakinden farklı olmadığı kaydedilmiştir (Bkz. Bölüm 4.4.).

4.3. Kontrendikasyonlar

Sefalosporin grubu antibiyotikler, penisilinler ve diğer beta-laktam antibiyotikler veya yardımcı maddelerden herhangi birine karşı alerjisi olanlarda kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Böbrek yetmezliğinden dolayı üriner atılımın azaldığı (kreatinin klerensi ≤ 50 ml/dakika) veya böbrek fonksiyonunu baskılayan diğer rahatsızlıkları bulunan hastalarda daha yavaş olan böbrek eliminasyon hızını kompanse etmek için, ROXİPİME dozu ayarlanmalıdır. Böbrek yetmezliği veya böbrek fonksiyonunu baskılayan diğer rahatsızlıkları olan hastalarda normal dozlarla yüksek ve uzun süreli antibiyotik konsantrasyonları oluşabileceğinden bu grup hastalara sefepim uygulanacağı zaman idame doz azaltılmalıdır. İdame dozu, böbrek yetmezliğinin derecesine, enfeksiyonun şiddetine ve neden olan organizmanın duyarlılığına göre tespit edilmelidir (Bkz. Bölüm 4.2.). İlaç kullanıma sunulduktan sonraki güvenlilik araştırmasında, geri-dönüşlü ensefalopati (konfüzyon, halüsinasyonlar, stupor ve koma dahil bilinç kaybı), miyoklonus, nöbet (konvülsif olmayan epileptik durum dahil) ve/veya böbrek fonksiyon bozukluğu kaydedilmiştir (Bkz. Bölüm 4.8.). Bu vakaların pek çoğu böbrek yetmezliği olan ve önerilenden daha yüksek dozda sefepim alan hastalarda ortaya çıkmıştır. Genelde, nörotoksisite semptomları sefepimin kesilmesinden ve/veya hemodiyalizden sonra ortadan kalkar ancak bazı vakalar fatal olmuştur.

ROXİPİME dahil hemen hemen bütün antibakteriyel ajanların kullanımıyla *Clostridium difficile* ile ilişkilendirilen diyare (CDAD) bildirilmiştir ve şiddetine göre hafif diyareden fatal kolitlere kadar sıralanabilir. Antibiyotik kullanımını takiben diyare görülen hastalarda bu teşhis (CDAD) göz önünde bulundurulmalıdır. Antibakteriyel ajan kullanımından iki ay sonrasına kadar *Clostridium difficile* ile ilişkilendirilen diyare görüldüğü bildirilmiş olduğundan, bu süreç içerisinde bilinçli ilaç kullanımı gerekmektedir. Eğer *Clostridium difficile* ile ilişkilendirilen diyare teşhis edilir veya bu teşhisten şüphelenilirse; devam eden ve doğrudan *Clostridium difficile*'ye karşı etkili olmayan antibiyotik kullanımının kesilmesi gerekebilir.

Aminoglikozidler ve potent diüretikler gibi nefrotoksik potansiyele sahip ilaçlar, ROXİPİME ile birlikte uygulandığında böbrek fonksiyonu dikkatle izlenmelidir.

Özellikle ilaçlara karşı alerjik reaksiyon gösteren hastalarda antibiyotikler dikkatle uygulanmalıdır. Eğer ROXİPİME uygulanmasında alerjik bir reaksiyon görülürse ilaç derhal kesilmeli ve hastaya gerekli tedavi uygulanmalıdır. Ciddi aşırı duyarlılık reaksiyonları görülürse epinefrin veya diğer destekleyici tedavi gerekebilir.

Diğer antibiyotiklerle olduğu gibi, ROXİPİME duyarlı olmayan organizmaların aşırı üremesine sebep olabilir. Tedavi sırasında süperenfeksiyon görülürse, uygun önlemlerin alınması gerekir.

Yaşlılarda kullanımı: Klinik çalışmalarda, 6400'den daha fazla sefepim tedavisi gören yetişkin hastaların %16'sı 75 yaş ve daha yaşlı iken %35'i 65 yaş ve üzerindedir. Klinik çalışmalarda, böbrek yetmezliği olmadığı takdirde normal yetişkinler için önerilen dozu alan yaşlı hastalarda Sefepim'in klinik etkinliği ve güvenliliğinin yetişkin hastalarınkinden farklı olmadığı kaydedilmiştir. Daha genç hastalara kıyasla eliminasyon yarı ömründe biraz uzama ve böbrek klerensi değerlerinde düşme görülür. Böbrek fonksiyonu azalan yaşlı hastalarda doz ayarlaması önerilir (Bkz. Bölüm 4.2.).

Sefepimin esasen böbrekler tarafından atıldığı bilinmektedir ve bu ilacın toksik reaksiyon riski böbrek fonksiyon yetersizliği olan hastalarda daha yüksek olabilir.

Kreatin kleransının 60 ml/dakika'nın altına indiği hastalarda sefepim dozu mutlaka azaltılmalıdır.

Yaşlı hastalar, böbrek fonksiyonunun azalmasına daha yatkın olduklarından doz seçiminde dikkatli olunmalı ve böbrek fonksiyonları gözlenmelidir (Bkz. Bölüm 4.4., 4.8. ve 5.2.).

Sefepimin normal dozları ile böbrek yetmezliği olan yaşlı hastalarda geri-dönüşlü ensefalopati (konfüzyon, halüsinasyon, stupor dahil bilinç kaybı), miyoklonus, nöbet (konvülsif olmayan epileptik durum dahil) ve/veya böbrek hastalığı meydana gelmiştir (Bkz. Bölüm 4.4. ve 4.8.).

Sefepim kullanımı sırasında non-konvulsif status epileticus bulguları (mental durum değişikliği, konfüzyon ve reaksiyon – cevap süresinde uzama olması da dahil) veya nöbet görülürse sefepimin kesilmesi değerlendirilmeli veya doz ayarlaması yapılmalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

ROXİPİME çözeltileri pek çok beta-laktam antibiyotikler gibi metronidazol, vankomisin, gentamisin, tobramisin sülfat ve netilmisin sülfat çözeltileri ile etkileşebileceğinden karıştırılmamalıdır, çünkü fiziksel ya da kimyasal geçimsizlik söz konusudur. Ancak, eğer ROXİPİME ile aynı zamanda tedavi gerekiyorsa, bu antibiyotikler ayrı ayrı uygulanmalıdır.

Aminoglikozid antibiyotiklerin nefrotoksisite ve ototoksisite potansiyellerinin yüksek olması nedeniyle yüksek dozlarda aminoglikozidlerin ROXİPİME ile birlikte uygulanması halinde böbrek fonksiyonları dikkatle izlenmelidir. Probenesid böbrek tübüler sekresyonu azaltır ve bu mekanizma ile atılan sefalosporinlerin eliminasyon ömrünün uzamasına ve toksisite riskinin artmasına neden olur. Diğer sefalosporin ile furosemid gibi güçlü diüretiklerin birlikte uygulanması ile nefrotoksiste rapor edilmiştir.

ROXİPİME ile tedavi edilen hastalarda hatalı pozitif glikozüri reaksiyonları görülebilir. Glikoz- oksidazı baskılayan metotlarla hatalı pozitif reaksiyonlar görülmemiştir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye
Gebelik kategorisi: B

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
Sıçanlara 1000 mg/kg/gün dozlara kadar (mg/m^2 baz alınarak yapılan hesaplamada günlük önerilen maksimum insan dozunun 1.6 katı), farelerde 1200 mg/kg dozlara kadar (yaklaşık mg/m^2 baz alınarak yapılan hesaplamada günlük önerilen maksimum insan dozu kadar) veya tavşanlara 100 mg/kg dozlarda (mg/m^2 baz alınarak yapılan hesaplamada günlük önerilen maksimum insan dozunun 0.3 katı) organogenez döneminde verilen sefepim teratojenik veya embriyosidal değildir.

ROXİPİME doğum kontrol haplarının etkinliğini azaltabilir ve gebeliğe neden olabilir.

Gebelik dönemi
Sefepim için, gebeliklerde maruz kalmaya ilişkin yeterli 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.
Gebe kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır.

Laktasyon dönemi
Sefepim çok düşük konsantrasyonlarda anne sütüyle atılmaktadır (0.5 mcg/ml). Emziren kadınlara sefepim uygulanırken dikkatli olunmalıdır.

Üreme yeteneği / Fertilite
Sıçanlarda hiçbir fertilite yetersizliği görülmemiştir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Sefepimin araç ve makine kullanımı üzerindeki etkisi incelenmemiştir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Sefepim genellikle iyi tolere edilir. Klinik çalışmalarda (N=5598) ROXİPİME'e bağlı en sık rastlanan yan etkiler gastrointestinal semptomlar ve aşırı duyarlılık reaksiyonlarıdır.

Sefepim ile ilişkili olan yan etkiler şu şekildedir:

Aşağıdaki sıklık grupları kullanılmıştır:
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)

Bağışıklık sistemi hastalıkları
Çok yaygın: Kızarıklık, döküntü, ürtiker

Sinir sistemi hastalıkları
Çok yaygın: Baş ağrısı
Yaygın: Sersemlik, parestezi

Vasküler hastalıkları
Yaygın: Vazodilatasyon

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal bozuklukları
Yaygın: Dispne

Gastrointestinal bozuklukları
Çok yaygın: Bulantı, kusma, oral monilyazis, diyare, kolit (pseudomembranöz kolit dahil)
Yaygın: Karın ağrısı, konstipasyon

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin bozukluklar
Çok yaygın: Ateş, vajinit, eritem
Yaygın: Genital prurit, tat alma bozukluğu, titreme ve spesifik olmayan monilyazis

%0.05'den daha az sıklıkla görülen klinik olarak önemli olaylar anaflaksi ve nöbetlerdir.

İ.V. infüzyon yerinde flebit (%2.9) ve enflamasyon (%0.1) gibi lokal reaksiyonlar görülebilir. Bu reaksiyonlar hastaların %5.2'sinde görülmüştür. Enjeksiyon yerinde enflamasyon ve ağrı yaşayan hastaların %2.6'sında sefepimin İ.M. uygulaması çok iyi tolere edilmiştir.

İlaç kullanıma sunulduktan sonraki deneyim

Sefepim ile yapılan Kuzey Amerika klinik çalışmaları sırasında rapor edilen yan etkilere ilave olarak, dünya çapındaki pazarlama sonrası deneyimler sırasında da aşağıdaki yan etkiler kaydedilmiştir. Ancak, spontan klinik çalışma raporlarının kontrolsüz olması nedeni ile bu yan etkilerin sefepime bağlı olup olmadığı tespit edilememiştir.

Aynı sınıftan diğer ilaçlarda olduğu gibi, ensefalopati (konfüzyon, halüsinasyonlar, stupor ve koma dahil bilinç kaybı), nöbet, miyoklonus, ve/veya böbrek yetmezliği kaydedilmiştir. Pek çoğu, böbrek yetmezliği olan ve önerilenden daha yüksek dozlarda sefepim alan hastalarda görülmüştür.

Diğer sefalosporinlerde olduğu gibi, anaflaktik şok dahil anaflaksi, geçici lökopeni, nötropeni, agranülositoz ve trombositopeni kaydedilmiştir.

Sefalosporin grubu antibiyotik kullandığında kaydedilen yan etkiler ve değişen laboratuar bulguları şunlardır: Stevens-Johnson Sendromu, eritema multiform, toksik epidermal nekroliz, toksik nefropati, aplastik anemi, hemolitik anemi, hemoraji ve idrar glukozu için hatalı pozitif test.

Laboratuvar testleri üzerindeki etkileri

Klinik çalışmalar sırasında başlangıç değerleri normal olan hastalarda gelişen laboratuar testi anormallikleri geçici olmuştur. %1-2 sıklıkta (aksi belirtilmediği takdirde) gelişen geçici laboratuar test anormallikleri şunlardır: alanin aminotransferaz (%3.6), aspartat aminotransferaz (%2.5), alkalin fosfataz, total bilirubin, anemi, eozinofili, protrombin zamanında uzama, parsiyel tromboplastin zamanı (%2.8) ve hemolizsiz pozitif Coombs testi (%18.7). Hastaların %0.5 ila %1'inde kan üre azotu ve/veya serum kreatininde geçici artış, geçici trombositopeni görülmüştür. Geçici lökopeni ve nötropeni de görülmüştür (<%0.5).

Özel popülasyonlarla ilişkin ek bilgiler
Pediyatrik popülasyon
ROXİPİME'in bebeklerde ve çocuklarda kaydedilen güvenlilik profili yetişkinlerdeki ile benzerdir.
Klinik çalışmalarda en sık kaydedilen yan etki döküntüdür.

4.9. Doz aşımı ve tedavisi
Ciddi aşırı doz olgularında, özellikle böbrek fonksiyon bozukluğu olanlarda, sefepim vücuttan hemodiyaliz ile uzaklaştırılabilir. Peritoneal diyaliz ise yararlı değildir. Böbrek fonksiyon yetmezliği olan hastalara, ilaç yüksek dozlarda verildiği zaman kazayla doz aşımı oluşmuştur (Bkz. Bölüm 4.2., 4.4. ve 4.8.). Doz aşımı semptomları, ensefalopati, (konfüzyon, halüsinasyonlar, stupor ve koma dahil bilinç kaybı) miyoklonus, nöbet ve nöromüsküler uygulama şeklindedir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ

5.1. Farmakodinamik özellikler
Farmakoterapötik grup: Diğer beta-laktam antibakteriyeller
ATC kodu: J01DE01

Etki mekanizması:
Sefepim bakteri hücre duvarı sentezini inhibe ederek bakterisid etki gösteren geniş spektrumlu bir antibiyotiktir.

Mikrobiyoloji:
Aminoglikozidlere veya üçüncü kuşak sefalosporinlere direnç gösteren pek çok suş da dahil, gram-pozitif ve gram-negatif bakteriler üzerine etki gösterir. Sefepim pek çok beta-laktamaz tarafından hidrolize oldukça dirençlidir ve kromozom kodlu beta-laktamazlara afinitesi düşüktür. Gram-negatif bakteri hücrelerine hızla penetre olur.

Escherichia coli ve *Enterobacter cloacae* kullanılarak yapılan çalışmalarda, sefepim penisinle bağlı protein (PBP) 3'e yüksek afinite ile bağlanmış ve bunu PBP 2 ve daha sonra PBP 1a ve 1b izlemiştir. PBP 2'ye bağlanma diğer parenteral sefalosporinlerden anlamlı oranda daha yüksek afinite ile gerçekleşir. Bu antibakteriyel aktivitesini arttırabilir. Sefepimin PBP 1a ve 1b'ye olan orta dereceli afinitesi muhtemelen genel bakterisid aktivitesine katkıda bulunmaktadır.

Zaman-öldürme analizi (öldürme-eğrileri) ve minimum bakterisid konsantrasyonun (MIC) belirlenmesi ile sefepimin pek çok bakteri türüne karşı bakterisid olduğu gösterilmiştir. Sefepimin MBC/MIC oranı test edilen bütün gram-pozitif ve gram-negatif türlerin izolatlarının %80'inden fazlası için ≤ 2 olmuştur. Özellikle *Pseudomonas aeruginosa* izolatları ile aminoglikozidlerle *in vitro* sinerji kanıtlanmıştır.

Sefepimin aşağıda gösterilen organizmaların suşlarının birçoğuna karşı etkili olduğu gösterilmiştir:

Gram-pozitif aeroblar:
Staphylococcus aureus (beta-laktamaz üreten suşlar dahil),
Staphylococcus epidermidis (beta-laktamaz üreten suşlar dahil) ve ayrıca
S. hominis ve S. saprophyticus dahil diğer stafilokoklar,
Streptococcus pyogenes (A grubu streptokoklar),
Streptococcus agalactiae (B grubu streptokoklar),
Streptococcus pneumoniae (orta derecede penisiline dirençli suşlar dahil, MIK 0,1-1 mg/ml arasında),
diğer beta-hemolitik streptokoklar (C, F, G grupları),
S.bovis (D grubu)
Viridans streptococci.

Not: Enterokokların bir çok suşları, örneğin *Enterococcus faecalis* ve metisiline dirençli stafilokoklar sefepim dahil bir çok sefalosporinlere dirençlidir.

Gram-negatif aeroblar:
Acinetobacter calcoaceticus (anitratus, lwoffi alt türleri),
Aeromonas hydrophila,
Capnocytophage türleri,
C. diversus ve C. freundü dahil Citrobacter türleri,
Campylobaster jejuni,
E. cloacae, E. areogenes, E. sakazakü dahil *Enterobacter* türleri,
Escherichia coli,
Gardnerella vaginalis.
Haemophilus ducreyi.
Haemophilus influenzae (beta-laktamaz üreten suşlar dahil)
Haemophilus parainfluenzae,
Hafnia alvei,
K. pneumoniae, K. oxytoca, K. ozaenae dahil *Klebsiella* türleri,
Legionella türleri,
Morganella morganii,
Moraxella catarrhalis (Branhamella catarrhalis) (beta-laktamaz üreten suşlar dahil),
Neisseria gonorrhoeae (beta-laktamaz üreten suşlar dahil),
Neisseria meningitidis,
Pantoea agglormerans (Enterobacter agglomerans olarak bilinen),
P. mirabilis, P. vulgaris dahil *Proteus* türleri,
P.rettgeri, P. stuartü dahil *Providencia* türleri,
P. aeruginosa, P. putida, P. stutzeri dahil *Pseudomonas* türleri
Salmonella türleri

S. marcescens, S. liquefaciense dahil *Serratia* türleri,
Shigella türleri,
Yersinia enterocolitica.

Not: Sefepim *Xanthomonas maltophilia (Pseudomonas maltophilia)*'nın birçok suşlarına karşı etkisizdir.

Anaeroblar:
Bacteroides türleri,
Clostridium perfringens,
Fusobacterium türleri,
Mobiluncus türleri,
Peptostreptococcus türleri,
Veillonella türleri ve
Bacteroides melaninogenicus olarak bilinen *Prevotella melaninogenica*'ya karşı etkilidir.

Not: Sefepim *Bacteroides fragilis* ve *Clostridium difficile*'e karşı etkisizdir.
Aminoglikozit antibiyotiklerle sinerji gözlenmiştir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler
ROXİPİME'in etkin maddesi olan sefepim, geniş spektrumlu bir sefalosporin antibiyotiktir.

Yetişkinler
Emilim:
30 dakikalık tek İ.V. infüzyonları ya da 500 mg, 1 g ve 2 g'lık İ.M. enjeksiyonları takiben normal yetişkin erkeklerde farklı zamanlarda gözlenen ortalama plazma sefepim konsantrasyonları Tablo 3'te özetlenmiştir.

İ.M. uygulamayı takiben, sefepim tamamen emilir.

TABLO 3
Ortalama sefepim plazma konsantrasyonları (mcg/ml)
Sağlıklı yetişkin erkek vakalarda

Sefepim dozu	0.5 saat	1 saat	2 saat	4 saat	8 saat	12 saat
500 mg İ.V.	38.2	21.6	11.6	5.0	1.4	0.2
1 g İ.V.	78.7	44.5	24.3	10.5	2.4	0.6
2 g İ.V.	163.1	85.8	44.8	19.2	3.9	1.1
500 mg İ.M.	8.2	12.5	12.0	6.9	1.9	0.7
1 g İ.M.	14.8	25.9	26.3	16.0	4.5	1.4
2 g İ.M.	36.1	49.9	51.3	31.5	8.7	2.3

Dağılım:
Spesifik dokulardaki ve vücut sıvılarındaki sefepim konsantrasyonları Tablo 4'te gösterilmiştir.

Serum proteinlerine bağlanma oranı ortalama %16.4'tür ve serumdaki konsantrasyonundan bağımsızdır.

TABLO 4
Sağlıklı yetişkin erkek vakalardaki farklı vücut sıvı (mcg/ml) ve dokularındaki (mcg/g) ortalama sefepim konsantrasyonları

Doku ya da sıvı	Doz (İ.V.)	Dozdan sonra ortalama örnek alma süresi (saat)	Ortalama konsantrasyon
İdrar	500 mg	0-4	292
	1 g	0-4	926
	2 g	0-4	3120
Safra	2 g	9.4	17.8
Peritoneal sıvı	2 g	4.4	18.3
Blister sıvısı	2 g	1.5	81.4
Bronş mukozası	2 g	4.8	24.1
Sputum	2 g	4.0	7.4
Prostat	2 g	1.0	31.5
Apandis	2 g	5.7	5.2
Safra kesesi	2 g	8.9	11.9

Biyotransformasyon:
Sefepim N-metilpirolidine metabolize edilir, N-metilpirolidin ise hızla N-okside dönüşür. Uygulanan dozun yaklaşık %85'i değişmeden idrarla atılır; idrarda yüksek konsantrasyonlarda sefepim bulunur. Uygulanan dozun %1'inden daha azı N-metilpirolidin, %6.8'i N-oksit, %2.5'i ise sefepimin epimeri şeklinde idrara çıkar.

Eliminasyon:
Sefepimin kanda ortalama eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 2 saattir ve 250 mg - 2 g'dır. Sağlıklı şahıslarda 9 gün süre ile her 8 saatte uygulanan 2 g intravenöz çözeltilerde vücutta birikme görülmemiştir. Total vücut klerensi ortalama 120 ml/dakika'dır. Sefepimin böbrek klerensi ortalama 110 ml/dakika olup, sefepim esas olarak glomerüler filtrasyon yoluyla başlıca böbreklerden atılır.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:
Sefepimin kanda ortalama eliminasyon yarı ömrü doza bağlı bir değişiklik göstermez.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Pediyatrik hastalar: Sefepimin tek ve çoklu doz farmakokinetiği 2.1 ay ila 11.2 yaş arasında, İ.V. infüzyon veya İ.M. enjeksiyon ile 50 mg/kg'lık dozlar uygulanan hastalarda değerlendirilmiştir; çoklu dozlar her 8 ya da 12 saatte bir en az 48 saat süreyle uygulanmıştır.

Çocuklarda tek İ.V. dozu takiben total vücut klerensi ortalama 3.3 ml/dak/kg, ortalama dağılım hacmi 0.3 l/kg ve ortalama eliminasyon yarı ömrü ise 1.7 saattir. Uygulanan dozun %60.4'ü değişmeden idrarla atılır, böbrek klerensi 2.0 ml/dak/kg ile başlıca atılım yoludur.

Çoklu İ.V. dozları takiben, sefepimin ortalama kararlı durum plazma konsantrasyonları ilk dozdan sonrakilere benzer olmuş, yalnızca tekrarlanan dozdan sonra hafif bir birikme görülmüştür.

İnfantlardaki ve çocuklardaki diğer farmakokinetik parametreler dozlama planı ne olursa olsun (her 12 saatte bir ya da her 8 saatte bir) ilk-doz ve kararlı-durum arasında farklı olmamıştır. Ayrıca farklı yaşlardaki hastalar ile erkek ve dişi hastalar arasında hiçbir farmakokinetik fark görülmemiştir.

İ.M. enjeksiyonu takiben kararlı durumda, 68 mcg/ml'lik ortalama pik sefepim plazma konsantrasyonlarına ortalama 45. dakika içinde ulaşılmıştır. Kararlı durumda İ.M. enjeksiyondan sonra ortalama çukur konsantraston 8 saatte 6.0 mcg/ml olmuştur. İ.M. enjeksiyondan sonra biyoyararlanım ortalama %82 olmuştur.

Sefepimin serebrospinal sıvıdaki konsantrasyonları plazmadaki oranları ile karşılaştırmalı olarak Tablo 5'te verilmiştir.

TABLO 5

İnfant ve çocuklarda* sefepimin ortalama plazma (PL) ve serebrospinal sıvı (CSF) konsantrasyonları ve CSF/PL oranları

Numune zamanı (saat)	N	Plazma konsantrasyonu (mcg/ml)	CSF konsantrasyonu (mcg/ml)	Oran CSF/PL
0.5	7	67.1 (51.2)	5.7 (7.3)	0.12 (0.14)
1	4	44.1 (7.8)	4.3 (1.5)	0.10 (0.04)
2	5	23.9 (12.9)	3.6 (2.0)	0.17 (0.09)
4	5	11.7 (15.7)	4.2 (1.1)	0.87 (0.56)
8	5	4.9 (5.9)	3.3 (2.8)	1.02 (0.64)

*Ortalama 2.6 (3.0) yaş, 3.1 ay ila 12 yaş arasındaki hastalar. Merkezi sinir sistemi enfeksiyonundan şüphe edilen hastalar, 5 ila 20 dakika süren İ.V. infüzyon şeklinde her 8 saatte bir 50 mg/kg dozunda sefepim ile tedavi edilmiştir. Tek plazma ve CSF numuneleri, sefepim tedavisinin 2. veya 3. gününde infüzyon sonunda tabloda gösterilen numune alma zamanlarında seçilmiş hastalardan toplanmıştır.

Geriyatrik hastalar: 65 yaş ve üzeri sağlıklı gönüllülerde tek doz 1 g İ.V. uygulanan sefepimin genç gönüllülere nazaran EAA değeri daha yüksek ve böbrek klerensi değeri daha düşüktür. Eğer böbrek fonksiyonları baskılanırsa, yaşlı hastalarda doz ayarı yapılması önerilir (Bkz. Bölüm 4.2. ve 4.4.).

Karaciğer yetmezliği: Sefepimin farmakokinetiği tek doz 1 g alan karaciğer fonksiyonu zayıflamış hastalarda değişmemiştir. Sefepimin farmakokinetiği kistik fibroz hastalarında klinik olarak önemli derecede değişmemiştir. Bu hasta popülasyonlarında ROXİPİME dozajını değiştirmek gerekmez.

Böbrek yetmezliği: Değişik derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda yarılanma ömrü uzar, vücut klerensi ile kreatinin klerensi arasında doğrusal bir ilişki vardır. Bu nedenle bu grup hastalarda doz ayarlaması önerilir. Diyaliz tedavisi gereken ciddi böbrek yetmezliği olan hastalarda ortalama yarılanma ömrü, hemodiyaliz için 13 saat ve devamlı ayakta peritoneal diyaliz tedavisi görenler için 19 saattir.

Diğer: Kistik fibrozu olan hastalarda akut pulmoner alevlenmenin tedavisinde sefepim ile klinik iyileşme gözlenmiştir (n=24, ortalama yaş 15, yaş aralığı 5-47). Bu hasta popülasyonunda antibiyotik tedavisi ile bakteriyolojik eradikasyon sağlanamayabilir. Kistik fibrozu olan hastalarda sefepim farmakokinetiğinde klinik açıdan önemli bir değişiklik gözlenmemiştir.

Klinik Çalışmalar

Febril Nötropenideki Hastalar: Sefepim monoterapisinin febril nötropenili hastalardaki etkililiği ve güvenliliği sefepim monoterapisi (2 g dozunda 8 saatte bir İ.V.) ile seftazidim monoterapisini (2 g dozunda 8 saatte bir İ.V.) karşılaştıran iki çok-merkezli randomize çalışma ile değerlendirilmiştir. Bu çalışmalar 317 değerlendirilebilir hastayı kapsamaktadır. Değerlendirilebilir hasta popülasyonunun özellikleri Tablo 6'da verilmiştir.

TABLO 6
Değerlendirilebilir hastaların demografik özellikleri
(Yalnızca ilk atak)

	Sefepim	*Seftazidim*
Toplam	164	153
Ortalama yaş (yıl)	56.0 (18-82 arası)	55.0 (16-84 arası)
Erkek	86 (%52)	85 (%56)
Kadın	78 (%48)	68 (%44)
Lösemi	65 (%40)	52 (%34)
Diğer hematolojik maligniteler	43 (%26)	36 (%24)
Tümör kitlesi	54 (%33)	56 (%37)
Ortalama MNS seyrek (hücre/µl)	20.0 (0-500 arası)	20.0 (0-500 arası)
Ortalama nötropeni süresi (gün)	6.0 (0-39 arası)	6.0 (0-32 arası)
Yerlestirilmis venöz katater	97 (%59)	86 (%56)
Profilaktik antibiyotik	62 (%38)	64 (%42)
Kemik iliği grefti	9 (%5)	7 (%5)
Başlangıçta SKB< 90 mmHg	7 (%4)	2 (%1)

MNS= mutlak nötrofil sayısı; SBP= sistolik kan basıncı

Klinik yanıt oranları Tablo 7'de verilmiştir. Sefepim'in, tüm sonuç ölçekleri için terapötik olarak Seftazidim'e eşdeğer olduğu bulundu.

TABLO 7
Febril nötropeni hastaların ampirik tedaviye birleştirilmiş yanıt oranları

Sonuç ölçekleri	% Yanıt	
	Sefepim (n=164)	Seftazidim (n=153)
İlk atak tedavi değişikliği yapılmadan, yeni febril dönem veya enfeksiyon olmadan düzeldi, tedavinin tamamlanması için oral antibiyotik kullanıldı	51	55
İlk atak tedavi değişikliği yapılmadan, yeni febril dönem veya enfeksiyon olmadan düzeldi, tedavinin tamamlanması için oral antibiyotik kullanılmadı	34	39
Hayatta kaldı, tedavi modifikasyonuna izin verildi	93	97
İlk atak tedavi modifikasyonu olmaksızın düzeldi ve tedavinin tamamlanması için oral antibiyotik	62	67
İlk atak tedavi modifikasyonu olmaksızın düzeldi ve tedavi sonrası oral antibiyotik kullanılmadı	46	51

Sefepim monoterapisinin ciddi enfeksiyon riski olan hastalarda (yakın zamanda kemik iliği nakli yapılmış, başlangıçta hipotansiyonu olan, altta yatan hematolojik malignitesi olan veya ciddi veya uzamış nötropenisi olan hastalar) etkinliği destekleyecek yeterli bilgi bulunmamaktadır. Septik şoktaki hastalar için veri yoktur.

Cerrahi profilaksi
Bu endikasyon 19 yaşın üzerindeki (ortalama yaş 66) kolorektal ameliyat geçiren hastaların katıldığı bir randomize, açık, çok merkezli klinik çalışmaya dayanır. Bu çalışmada ameliyattan önce intravenöz tek doz 2 g sefepim uygulamasını takiben intravenöz tek doz 500 mg metronidazol (N=307) uygulanmış ve bu uygulama 2 g'lık tek doz intravenöz seftriakson dozu ve bunu takiben metronidazol (N=308) uygulaması ile karşılaştırılabilir bulunmuştur. Doz uygulaması ilk cerrahi insisyondan 0 ila 3 saat önce yapılmıştır. Klinik başarı oranları, ameliyattan sonra 6 hafta boyunca hem ameliyat yerinde hem de intraabdominal enfeksiyonların oluşmaması bakımından her iki tedavi grubunda da %75 olmuştur (Bkz. Bölüm 4.2.).

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Karsinojenite, mutajenez ve fertilite yetersizliği
Karsinojenik potansiyelini değerlendirmek için hayvanlarda uzun-dönem çalışma yapılmamıştır. *İn vitro* ve *in vivo* genotoksisite testleri sefepimin genotoksik olmadığını göstermiştir. Sıçanlarda hiçbir fertilite yetersizliği görülmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi
L-arjinin
Her bir çözücü ampul 5 ml enjeksiyonluk su içerir.

6.2. Geçimsizlikler

ROXİPİME çözeltileri pek çok beta-laktam antibiyotikler gibi metronidazol, vankomisin, gentamisin, tobramisin sülfat ve netilmisin sülfat çözeltileri ile etkileşebileceğinden karıştırılmamalıdır, çünkü fiziksel ya da kimyasal geçimsizlik söz konusudur. Ancak, eğer ROXİPİME ile aynı zamanda tedavi gerekiyorsa, bu antibiyotikler ayrı ayrı uygulanmalıdır.

ROXİPİME'in ve başka ilaçların intravenöz yolla uygulandığı zaman aynı çözeltide karıştırılmamaları önerilir.

6.3. Raf ömrü
24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar
Açılmamış flakon, 25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.
Işıktan korumak için orijinal ambalajında saklayınız.
Sulandırıldığında 25°C'nin altında oda sıcaklığında 24 saat, buzdolabında 7 gün saklanabilir.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği
Şeffaf Alüminyum/plastik flip-off kapak ile sabitleştirilmiş gri renkli bromo bütil kauçuk tıpalı, 8 ml'lik tip III şeffaf cam flakon ve 5 ml enjeksiyonluk su içeren tip I cam ampul. Ayrıca 10 flakonluk hastane ambalajı da mevcuttur.

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

Çözeltilerin hazırlanması ve uygulama şekli:

ROXİPİME toz, Tablo 8'de gösterilen seyreltici hacimleri kullanarak hazırlanmalıdır.

TABLO 8
ROXİPİME çözeltilerin hazırlanması

	Sulandırılması için eklenecek miktar (ml)	Yaklaşık elde edilecek hacim (ml)	Yaklaşık sefepim konsantrasyonu (mg/ml)
İntravenöz			
500 mg flakon	5	5.6	100
1 g flakon	10	11.3	100
İntramüsküler			
500 mg flakon	1.3	1.8	280
1 g flakon	2.4	3.6	280

İntravenöz uygulama:
İ.V. uygulama ciddi veya hayatı tehdit eden enfeksiyonlarda, özellikle şok olasılığı olan hastalarda tercih edilir.

ROXİPİME direkt İ.V. uygulamada yukarıdaki tabloda gösterilen miktarlarda enjeksiyonluk steril su, %5'lik enjeksiyonluk dekstroz veya % 0.9 sodyum klorür ile çözündürülerek uygulanır. Damara direkt olarak 3-5 dakikalık bir süre içerisinde uygulanır ya da uygun bir İ.V. çözelti infüzyonu uygulanan hastalarda uygulama setine enjekte edilir.

İ.V. infüzyon için, 500 mg ve 1 g'lık ROXİPİME flakon, yukarıda gösterildiği şekilde, direkt İ.V. uygulama için olduğu gibi hazırlanmalıdır. Daha sonra elde edilen çözeltinin gerekli miktarı uygun bir İ.V. sıvının bulunduğu bir İ.V. setine aktarılır. Elde edilen çözelti yaklaşık 30 dakikalık bir sürede uygulanmalıdır.

İntramüsküler uygulama:
ROXİPİME, Tablo 8'de gösterilen hacimlerde steril enjeksiyonluk su, %0.9 sodyum klorür, %5 enjeksiyonluk dekstroz veya paraben veya benzil alkollü bakteriyostatik enjeksiyonluk su ile çözündürülebilir. Daha sonra derin İ.M. enjeksiyon ile geniş bir kas kütlesine (örneğin gluteus maximusun üst dış kadranı) uygulanır. Bir farmakokinetik çalışmada, 1 g'a kadar dozlar (volümler < 3.1 ml) tek enjeksiyon yerlerinde uygulanmıştır; maksimum İ.M. doz (2 g/ 6.2 ml) iki enjeksiyon yerinde uygulanmıştır. Her ne kadar ROXİPİME %0.5 ya da %1.0 lidokain hidroklorür ile hazırlanabilirse de, bu genellikle gereksizdir çünkü ROXİPİME İ.M. uygulamada çok az ağrı yapar ya da hiç ağrı olmaz.

Uygunluk ve Stabilite

İntravenöz: ROXİPİME 1 ve 40 mg/ml arasındaki konsantrasyonlarda aşağıdaki İ.V. infüzyon sıvılarından biriyle geçimlidir: %0.9 sodyum klorür enjeksiyon, %5 ve %10 dekstroz enjeksiyon. M/6 sodyum laktat enjeksiyon, %5 dekstroz ve %0.9 sodyum klorür enjeksiyon, laktatlı ringer ve %5 dekstroz enjeksiyon. Bu çözeltiler oda sıcaklığında (25°C) 24 saate veya buzdolabında (2-8°C) 7 güne kadar stabildir.

İntramüsküler: ROXİPİME gösterildiği şekilde hazırlandığı zaman (Tablo 8) oda sıcaklığında 24 saat ya da buzdolabında 7 gün aşağıdaki seyrelticilerin kullanılması şartıyla stabildir: Steril enjeksiyonluk su, %0.9 sodyum klorür enjeksiyon, %5 dekstroz enjeksiyon, parabenli veya benzil alkollü bakteriyostatik enjeksiyonluk su ya da %0.5 veya %1 lidokain hidroklorür.

Not: Parenteral ilaçlarda, uygulamadan önce, görsel partikül madde kontrolü yapılmalı ve eğer partikül madde varsa ilaç kullanılmamalıdır.

Diğer sefalosporinlerde olduğu gibi, ROXİPİME toz ve çözeltinin renginde koyulaşma olabilir, ancak bu durum ilacın potensini etkilemez.

Kullanılmamış olan ürünler ya da artık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

World Medicine İlaç San. ve Tic. A.Ş.
Evren Mah. Cami Yolu Cad. No:50, P.K.:34212,
Güneşli, Bağcılar, İstanbul
Tel: +90 212 474 70 50
Faks: +90 212 474 09 01

8. RUHSAT NUMARASI

255/92

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 31.12.2013
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ