

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ZİNNAT 750 mg IM/IV enjektabl flakon  
Steril

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Her flakonda;

#### Etkin madde:

Sefuroksim (789 mg sefuroksim sodyum olarak) ... 750 mg

#### Yardımcı madde:

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Enjektabl flakon

Beyaz krem renkli toz halindedir.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

ZİNNAT belirli mikroorganizmaların duyarlı suşlarının sebep olduğu aşağıdaki enfeksiyonların tedavisinde endikedir:

1. Alt solunum yolu enfeksiyonları: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* (ampisilin dirençli suşlar dahil), *Klebsiella spp.*, *Staphylococcus aureus* (penisilinaz üreten ve üretmeyen suşlar), *Streptococcus pyogenes* ve *Escherichia coli* kökenlerinin etken olduğu pnömoni dahil olmak üzere ve kronik bronşitin akut alevlenmeleri.
2. Üst solunum yolu enfeksiyonları: Kulak, burun, boğaz enfeksiyonları, otitis media, sinüzit, tonsillit, farenjit gibi
3. İdrar yolu enfeksiyonları: *Escherichia coli* ve *Klebsiella spp.*
4. Deri ve yumuşak doku enfeksiyonları: metisiline duyarlı *Staphylococcus aureus* (penisilinaz üreten ve üretmeyen suşlar), *Streptococcus pyogenes*, *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.* ve *Enterobacter spp.*
5. Septisemi: İntramusküler uygulamalar hariç (sadece IV olarak kullanıldığında), *Staphylococcus aureus* (penisilinaz üreten ve üretmeyen suşlar), *Streptococcus pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae* (ampisiline dirençli suşlar dahil) ve *Klebsiella spp.*
6. Menejit: İntramusküler uygulamalar hariç (sadece IV olarak kullanıldığında), *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* (ampisiline dirençli suşlar dahil), *Neisseria meningitidis* ve metisiline duyarlı *Staphylococcus aureus* (penisilinaz üreten ve penisilinaz üretmeyen suşlar).
7. Gonore: Kadınlarda ve erkeklerde *Neisseria gonorrhoeae*'nin yol açtığı komplikasyon yapmamış ve dissemine gonokok enfeksiyonları.
8. Kemik ve eklem enfeksiyonları: *Staphylococcus aureus* (penisilinaz üreten ve üretmeyen suşlar).

Profilaksi: ZİNNAT'ın operasyon öncesi profilaktik kullanımı, temiz-kontamine veya potansiyel kontamine olarak sınıflandırılan, cerrahi prosedür uygulanmış hastalarda (örn. vajinal histerektomi) patojenik duyarlı bakterilerin büyümesini 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, ZİNNAT 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, ZİNNAT'nin perioperatif kullanımı, ameliyat bölgesinde ciddi enfeksiyon riski taşıyan hastalarda etkindir. Bu hastalarda ZİNNAT 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 (i.v.) ve/veya intramüsküler (i.m.) 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 i.m. ya da i.v. yol ile 750 mg enjeksiyona cevap verecektir. Daha ağır enfeksiyonlarda bu doz günde 3 kez i.v. yol ile 1,5 g'a kadar artırılmalıdır; i.m. ya da i.v. 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 (i.v ya da i.m) 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:* ZİNNAT enjektabl duyarlı türlerin sebep olduğu bakteriyel menenjitin tedavisi için uygundur. Erişkinler için tavsiye edilen doz her sekiz saatte bir i.v. olarak 3 g.

*Profilaksi:* Genellikle abdominal, pelvik ve ortopedik operasyonlar için doz, anestezinin indüksiyon safhasında i.v. olarak 1,5 g'dır. Buna, 8 ve 16 saat sonra i.m. olarak iki kez daha 750 mg'lık dozlar ilave edilebilir. Kardiyak, pulmoner, özofajiyel ve vasküler operasyonlarda genel doz anestezinin indüksiyon safhasında i.v. olarak 1,5 g ve daha sonraki 24 ila 48 saat içinde günde üç kez 750 mg i.m. olarak devam ettirilir. Artroplasti (Total eklem replasmanı) ameliyatlarında: Likid monomer ilavesinden önce kuru metilmetakrilat alçısının her paketine total 1,5 g sefuroksim toz ilave edilebilir.

*Ardışık tedavi: Pnömoni:* 48-72 saat, günde iki ya da üç kez 1,5 g (i.v ya da i.m) enjeksiyonu takiben tedaviye 7-10 gün, günde iki kez 500 mg ZİNNAT (sefuroksim aksetil) ile oral yoldan devam edilir.

*Kronik bronşitin akut alevlenmeleri:* 48-72 saat, günde iki ya da üç kez 750 mg (i.v ya da i.m) enjeksiyonu takiben tedaviye 5-10 gün, günde iki kez 500 mg ZİNNAT (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 i.v dozlar üçe ya da dörde bölünerek verilir. Yeni doğan bebeklerde günlük doz 100 mg/kg i.v olmalıdır.

**Uygulama şekli:**

*Intramüsküler:* 250 mg sefuroksim sodyuma 1 ml enjeksiyonluk su veya 750 mg sefuroksim sodyuma 3 ml enjeksiyonluk su ekleyin. Hafifçe opak bir süspansiyon oluşuncaya kadar çalkalayınız.

*Intravenöz:* ZİNNAT 250 mg enjektabl flakon için en az 2 ml, ZİNNAT 750 mg enjektabl flakon için en az 6 ml ve ZİNNAT 1,5 g enjektabl flakon için en az 15 ml enjeksiyonluk su kullanarak ZİNNAT enjektablı çözünüz.

*Intravenöz infüzyon:* 1,5 g sefuroksim sodyumu, 15 ml enjeksiyonluk suda çözündürün. Sulandırılan sefuroksim sodyumu, 50 veya 100 ml geçimli bir infüzyon sıvısına ekleyin. Bu çözeltiler doğrudan damara uygulanabilir veya hastaya parenteral sıvılar veriliyorsa takılan set içine zerk edilerek hastaya verilebilir.

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

Renal fonksiyon bozukluğunda dozaj: Sefuroksim böbrekler ile atılır. Bundan dolayı tüm böyle antibiyotiklerde olduğu gibi renal fonksiyon bozukluğu olan hastalarda ZİNNAT enjektabl dozajı onun yavaşlayan atılımını dengeleyecek şekilde azaltılarak uygulanmalıdır. Fakat kreatinin klerensi 20 ml/dk.'a veya altına düşünceye kadar, standart dozu (750 mg-1,5 g 3x1) düşürmek gerekli değildir. Belirgin yetersizliği olan erişkinlerde (kreatinin klerensi 10 ila 20 ml/dk.) günde 2 kez 750 mg tavsiye edilir. Şiddetli yetmezlikte (kreatinin klerensi <10 ml/dk.) günde bir kez 750 mg yeterlidir. Hemodiyalizdeki hastalar için her diyaliz sonunda ilave 750 mg'lık doz i.v. veya i.m. 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:**

Sefuroksim temel olarak böbrekler ile atılır. Karaciğer yetmezliği olan hastalarda bu durumun sefuroksim farmakokinetiğini etkilemesi beklenmemektedir.

**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 i.v dozlar üçe ya da dörde bölünerek verilir. Yeni doğan bebeklerde günlük doz 100 mg/kg i.v olmalıdır.

### **Geriyatrik popülasyon:**

Veri yoktur.

### **4.3. Kontrendikasyonlar**

Sefalosporin antibiyotiklerine, sefuroksime veya Bölüm 6.1’de listelenen 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**

#### **Aşırı duyarlılık reaksiyonları**

Diğer tüm beta-laktam antibakteriyel ilaçlarda olduğu gibi, ciddi ve bazen ölümlü sonuçlanabilen aşırı duyarlılık reaksiyonları bildirilmiştir. Ciddi aşırı duyarlılık reaksiyonu oluşması durumunda, sefuroksim tedavisi hemen durdurulmalı ve gerekli acil uygulamalara başlanmalıdır.

Tedaviye başlanmadan önce, hastanın sefuroksim, diğer sefalosporinler veya diğer beta-laktam tipi ilaçlara ciddi aşırı duyarlılık reaksiyonu öyküsü olup olmadığı tespit edilmelidir. Diğer beta-laktam ilaçlara karşı ciddi olmayan aşırı duyarlılık öyküsü olan hastalara sefuroksim verilirken dikkatli olunmalıdır.

#### **Güçlü diüretikler veya aminoglikozitlerle birlikte tedavi**

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 tedaviyi gören yaşlılarda ve daha önceden böbrek yetmezliği olan hastalarda renal fonksiyon takip edilmelidir (bkz. Bölüm 4.2).

#### **Duyarlı olmayan mikroorganizmaların aşırı üremesi**

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 (bkz. Bölüm 4.8).

Antibiyotik ile ilişkili 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 (bkz. Bölüm 4.8). Sefuroksim tedavisinin kesilmesi ve *Clostridium difficile*’ye özel tedavinin başlanması düşünülmelidir. Peristalsisi inhibe eden ilaçlar kullanılmamalıdır.

#### **İntrakameral kullanım ve göz bozuklukları**

ZİNNAT intrakameral kullanım için geliştirilmemiştir. İntravenöz/intramusküler kullanım için hazırlanan sefuroksim sodyumun onaylı olmayan intrakameral kullanımı sonrasında ciddi oküler istenmeyen etkiler bireysel ve toplu vakalar olarak bildirilmiştir. Bu istenmeyen etkilerden bazıları maküler ödem, retinal ödem, retinal ayrılma, retinal toksisite, görme bozukluğu, görme keskinliğinde azalma, bulanık görme, korneal opaklık ve korneal ödem olmuştur.

İntra-abdominal enfeksiyonlar

Etkili olduğu mikroorganizmalar göz önünde bulundurulduğunda, sefuroksim Gram-negatif fermentasyon yapmayan bakterilerin tedavisi için uygun değildir (bkz. Bölüm 5.1).

Tanı testleriyle etkileşimler

Sefuroksim kullanımıyla ilişkili pozitif Coomb's Testi gelişmesi kanın çapraz eşleştirilmesini etkileyebilir (bkz. Bölüm 4.8).

Bakırın indirgenmesine dayanan (Benedict, Fehling, Clinitest) metotları 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 yöntemlerinin kullanımı önerilmektedir.

ZINNAT her flakonunda 42 mg 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.

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

Nefrotoksik potansiyeli olan ilaçlar ve kıvrım diüretikleri

Güçlü etkili diüretikler (furosemid gibi) veya potansiyel nefrotoksik preparatlar (aminoglikozid antibiyotikleri gibi) alan hastalarda sefalosporinlerle yüksek doz tedavide dikkatli olunmalıdır, çünkü bu tür kombinasyonlar yoluyla böbrek fonksiyonunda bozulma göz ardı edilemez.

Diğer etkileşimler

Kan/plazma glukoz seviyelerinin belirlenmesi için bkz. Bölüm 4.4.

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

#### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler**

Veri yoktur. Hiçbir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

#### **Pediyatrik popülasyon**

Veri yoktur. Hiçbir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

#### **4.6. Gebelik ve laktasyon**

##### **Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi: B

## **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 (bkz. Bölüm 5.3). ZINNAT yalnızca beklenen faydanın olası risklerden fazla olduğu durumlarda gebe kadınlarda kullanılmalıdır.

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 atılır. Terapötik dozlarda alındığında advers etki görülmesi beklenmez ancak ishal ve mukoz membranlarda mantar enfeksiyonu riski gözardı edilemez. Sefuroksim ile tedavi sırasında emzirmeye devam edilip edilmeyeceği ya da tedavinin durdurulup durdurulmayacağı, emzirmenin bebeğe olan faydası ve tedavinin anne açısından faydası değerlendirilerek karar verilmelidir.

### **Üreme yeteneği/Fertilite**

Sefuroksim sodyumun insanlarda fertilite üzerindeki etkilerine dair veri yoktur. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar fertilite üzerinde etki göstermemiştir.

## **4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**

Sefuroksimin araç ve makine kullanımı üzerindeki etkilerine dair çalışma bulunmamaktadır. Ancak, bilinen istenmeyen etkileri göz önünde bulundurulduğunda, sefuroksimin araç ve makine kullanımı üzerinde etkisinin olması muhtemel değildir.

## **4.8. İstenmeyen etkiler**

En yaygın istenmeyen etkiler nötropeni, 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, çünkü çoğu reaksiyon için insidansı hesaplamak için uygun veri mevcut değildir.. 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 (<1/10.000), 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 (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).

### **Enfeksiyon ve enfestasyonlar**

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

### **Kan ve lenf sistemi hastalıkları**

Yaygın: Eozinofili, nötropeni, hemoglobin seviyesinde düşüş

Yaygın olmayan: Pozitif Coomb's testi, lökopeni

Bilinmiyor: Trombositopeni, hemolitik anemi

### **Bağışıklık sistemi hastalıkları**

Bilinmiyor: İlaç ateşi, interstisyel nefrit, anafilaksi, kutanöz vaskülit, anjiyoödem, miyokard enfarktüsü ile birlikte veya tek başına akut miyokardiyal iskemi, alerjik reaksiyonun bir parçası olarak ortaya çıkabilir.

### **Gastrointestinal hastalıklar**

Yaygın olmayan: Gastrointestinal rahatsızlıklar

Bilinmiyor: Psödomembranöz kolit (bkz. Bölüm 4.4)

### **Hepato-biliyer hastalıklar**

Yaygın: Hepatik enzim düzeylerinde geçici yükselmeler

Yaygın olmayan: Serum bilirubin düzeylerinde geçici yükselmeler

### **Deri ve derialtı doku hastalıkları**

Yaygın olmayan: Deri döküntüleri, ürtiker, kaşıntı

Bilinmiyor: Eritem multiforme, toksik epidermal nekroliz, Stevens Johnson sendromu, anjiyonörotik ödem

### **Böbrek ve idrar yolu hastalıkları**

Bilinmiyor: Serum kreatinin seviyesinde yükselme, kan azot değerinde yükselme ve kreatinin klerensinde azalma (bkz. Bölüm 4.4)

### **Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar**

Yaygın: Enjeksiyon yerinde ağrı ve tromboflebit dahil enjeksiyon bölgesi reaksiyonları

Seçilmiş istenmeyen etkilerin tanımlanması

Sınıf olarak sefalosporinler, kırmızı hücre membranlarının yüzeyinde emilerek ilaca karşı üretilen antikolarla reaksiyona girme ve pozitif Coomb's testine (bu da kanın çapraz eşleştirilmesini etkileyebilir), çok nadiren de hemolitik anemiye neden olma eğilimine sahiptirler.

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.

## Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

### Pediyatrik popülasyon

Sefuroksimin çocuklardaki güvenlilik profili erişkinlerdeki profiline benzer olmuştur.

### 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 (TUFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. ([www.titck.gov.tr](http://www.titck.gov.tr); e-posta: [tufam@titck.gov.tr](mailto:tufam@titck.gov.tr); tel: 0800 314 00 08; faks: 0312 218 35 99)

### 4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Aşırı dozda kullanımı ensefalopati, konvülsiyon ve koma dahil nörolojik sekellere neden olabilir. Böbrek yetmezliği olan hastalarda uygun şekilde düşük doz kullanılmazsa aşırı doz semptomları ortaya çıkabilir (bkz. Bölüm 4.2 ve Bölüm 4.4).

Sefuroksimin serum düzeyleri hemodiyalizle ya da periton diyalizi ile düşürülebilir.

## 5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

### 5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Sistemik kullanım için antiinfektifler, sistemik kullanım için antibakteriyaller, diğer beta-laktam antibakteriyalleri, ikinci kuşak sefalosporinler  
ATC kodu: J01DC02

#### Etki mekanizması

Sefuroksim penisilin bağlayıcı proteinlere (PBP) bağlanarak bakterilerde hücre duvarı sentezini önler. Bu durum hücre duvarı (peptidoglikan) biyosentezi engellenmesiyle bakteri hücre lizisi ve ölümle sonuçlanır.

#### Direnç mekanizması

Sefuroksime bakteriyel direnç aşağıdaki bir veya birkaç mekanizmaya bağlı olabilir:

- Bunlarla sınırlı olmamakla birlikte, bazı aerobik Gram-negatif bakteri türlerinde indüklenmiş veya kararlı durumda kalacak şekilde baskılanmış geniş spektrumlu beta-laktamlar ve Amp-C enzimleri dahil beta-laktamlar aracılığıyla hidroliz;
- Penisilin-bağlayıcı proteinlerde sefuroksime afinitenin azalması;
- Gram-negatif bakterilerde sefuroksimin penisilin bağlayıcı proteinlere erişimini engelleyen dış membran geçirmezliği;
- Bakteriyel dışa atım pompaları.

Diğer enjektabel sefalosporinlere direnç geliştirmiş organizmaların sefuroksime dirençli olması beklenmektedir. Direnç mekanizmasına bağlı olarak, penisilin direnci geliştirmiş organizmalarda sefuroksime karşı azalmış duyarlılık veya direnç görülebilir.

#### Sefuroksim sodyum kırılım noktaları

Avrupa Komitesi Antimikrobiyal Duyarlılık Testi (EUCAST) tarafından oluşturulan Minimum inhibisyon konsantrasyonu (MİK) kırılım noktaları aşağıdadır:

Mikroorganizma	Kırılım noktaları (mg/L)	
	Duyarlı	Dirençli
<i>Enterobacteriaceae</i> <sup>1</sup>	≤8 <sup>2</sup>	>8
<i>Staphylococcus</i> spp.	Not <sup>3</sup>	Not <sup>3</sup>



<i>Streptococcus</i> A, B, C ve G	Not <sup>4</sup>	Not <sup>4</sup>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤0,5	>1
<i>Streptococcus</i> (diğer)	≤0,5	>0,5
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤1	>2
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤4	>8
Türden bağımsız kırılım noktası <sup>1</sup>	≤4 <sup>5</sup>	>8 <sup>5</sup>

<sup>1</sup> *Enterobacteriaceae* için sefalosporin kırılım noktaları klinik açıdan önemli tüm direnç mekanizmalarını (ESBL ve plasmid aracılıklı AmpC dahil) tespit eder. Beta-laktamaz üreten bazı suşlar bu kırılım noktalarında 3. veya 4. jenerasyon sefalosporinlere duyarlı veya yarı-duyarlıdır ve tespit edildikçe bildirilmelidir, örn. ESBL'nin varlığı ya da yokluğu kendi başına duyarlılık kategorizasyonunu etkilememektedir. Çoğu bölgede, enfeksiyon kontrolü için ESBL tespiti ve karakterizasyonu önerilmektedir veya zorunludur.

<sup>2</sup> Kırılım noktası yalnızca *E. Coli*, *P. mirabilis* ve *Klebsiella* spp.'de 1,5 g x 3 dozu içindir.

<sup>3</sup> Stafilkokların sefalosporinlere duyarlılığı için, kırılım noktaları olmayan ve stafilkok enfeksiyonlarında kullanılmaması gereken seftazidim, sefiksim ve seftibüten hariç, metisilin duyarlılığından çıkarım yapılmıştır.

<sup>4</sup> Streptokok A, B, C ve G gruplarının sefalosporin duyarlılığı için benzilpenisilin duyarlılığından çıkarım yapılmıştır.

<sup>5</sup> Kırılım noktaları intravenöz 750 mg x 3 ve 1,5 g x 3 yüksek dozu için geçerlidir.

#### Mikrobiyolojik duyarlılık

Kazanılmış direnç sıklığı coğrafyaya ve zamana bağlıdır ve seçilmiş türler için çok yüksek olabilir. Özellikle şiddetli enfeksiyonların tedavisinde, yerel direnç bilgisi istenebilir. Lokal direnç prevelansının bilindiği ve ilacın bazı enfeksiyon tiplerinde etkililiğinin şüpheli olduğu durumlarda gerekli şekilde uzman önerisine başvurulmalıdır.

Sefuroksim genellikle aşağıdaki mikroorganizmalara karşı *in vitro* olarak etkilidir.

<b>Sıklıkla duyarlı olan türler</b>
<u>Gram-Pozitif Aeroblar:</u> <i>Staphylococcus aureus</i> (metisiline duyarlı izolatlar)\$ <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Streptococcus agalactiae</i>
<u>Gram-Negatif Aeroblar:</u> <i>Haemophilus parainfluenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i>
<b>Edinilmiş direnç problemi olabilecek mikro-organizmalar</b>
<u>Gram-Pozitif Aeroblar:</u> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Streptococcus mitis</i> (viridans grubu)
<u>Gram-Negatif Aeroblar:</u> <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>Haemophilus influenzae</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <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>Peptostreptococcus</i> spp. <i>Propionibacterium</i> spp.
<u>Gram-Negatif Anaeroblar:</u> <i>Fusobacterium</i> spp. <i>Bacteroides</i> spp.
<b>Kalıtımsal olarak dirençli mikroorganizmalar</b>
<u>Gram-Pozitif Aeroblar:</u> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Enterococcus faecium</i>
<u>Gram-Negatif Aeroblar:</u> <i>Acinetobacter</i> spp. <i>Burkholderia cepacia</i> <i>Campylobacter</i> spp. <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Proteus penneri</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>Serratia marcescens</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<u>Gram-Pozitif Anaeroblar:</u> <i>Clostridium difficile</i>
<u>Gram-Negatif Anaeroblar:</u> <i>Bacteroides fragilis</i>
<u>Diğerleri:</u> <i>Chlamydia</i> türleri <i>Mycoplasma</i> türleri <i>Legionella</i> türleri

§ Metisilin dirençli tüm *S. aureus*'lar sefuroksime dirençlidir.

Sefuroksim sodyum ve aminoglikozid antibiyotiklerin kombine kullanımında *in vitro* aktivitelerinin en azından aditif olduğu ve zaman zaman sinerji olduğu gösterilmiştir.

## 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  $C_{maks}$  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. 250 ila 1000 mg doz aralığında IM veya IV uygulamayı takiben ortalama dağılım hacmi 9,3 ila 15,9 l/1,73m<sup>2</sup>'dir. Tonsiller, sinüs dokuları, bronşiyal mukoza, kemik, plevral sıvı, eklem sıvısı, sinoviyal sıvı, interstisyel sıvı, safra, balgam ve aköz humör içerisinde sefuroksim konsantrasyonu yaygın görülen patojenler için minimum inhibitör seviyenin üzerine çıkabilir. Sefuroksim, meninksler iltihaplandığında kan-beyin bariyerini geçer.

### Biyotransformasyon:

Sefuroksim metabolize edilmez.

### Eliminasyon:

Sefuroksim glomerüler filtrasyon ve tübüler sekresyonla atılır. İntramüsküler veya intravenöz enjeksiyon sonrası serum yarılanma ömrü yaklaşık 70 dakikadır. Yirmidört saat içinde verilen ilacın hemen tamamı (% 85-90'ı) değişmemiş sefuroksim şeklinde idrarda bulunur. Büyük bir bölümü ilk 6 saatte atılır. 250 ila 1000 mg doz aralığında IM veya IV uygulamayı takiben ortalama renal klerens 114 ila 170 mL/dak/1,73m<sup>2</sup> arasındadır.

### **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.

#### Geriyatrik popülasyon

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).

#### Pediyatrik popülasyon

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 hepatic fonksiyon bozukluğunun sefuroksimin farmakokinetiği üzerinde bir etkiye sahip olması beklenmemektedir.

#### FK/FD ilişkisi

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

### 5.3. Klinik öncesi güvenilirlik verileri

Klinik dışı veriler güvenilirlik farmakolojisi, tekrarlı doz toksisitesi, genotoksisite ve üretime ile gelişim toksisitesi konvansiyonel çalışmalarına göre insanlar için özel tehlike bulunmamaktadır. Karsinogenez çalışması yürütülmemiştir; ancak, karsinojenik potansiyele işaret eden kanıt bulunmamaktadır.

Sıçan idrarındaki gama glutamil transpeptidaz aktivitesi, çeşitli sefalosporinler tarafından inhibe edilir; bununla birlikte, sefuroksim ile inhibisyon seviyesi daha azdır. Bu, insanlarda klinik laboratuvar testleri etkileşimi açısından önemli olabilir.

## 6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

### 6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Bulunmamaktadır.

### 6.2. Geçimsizlikler

ZİNNAT enjektabl aminoglikozid antibiyotiklerle birlikte aynı enjektörde karıştırılmamalıdır. % 2,74 a/h Sodyum Bikarbonat Enjeksiyon BP'nin pH'sı çözeltinin rengini etkilediğinden ZİNNAT enjektabl seyreltilmesi için tavsiye edilmez. Bununla beraber gerektiğinde, infüzyon ile Sodyum Bikarbonat Enjeksiyon alan hastalara ZİNNAT enjektabl, takılan set içine zerk edilerek verilebilir.

### 6.3. Raf ömrü

36 ay

### 6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar

Kuru raf ömrü: ZİNNAT enjektabl 25°C'nin altında saklandığı zaman kullanma süresi 3 yıldır.

Işıktan korunmalıdır.

Hazırlanan ZİNNAT enjektabl süspansiyon ve çözeltilerinde saklama sırasında renk koyulaşması görülebilir.

### 6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Kendinden separatörlü karton kutuda, plastik muhafaza içinde kauçuk tıpa üzerine metal kapsamlı, renksiz cam flakonda toz ve çözücü olarak 6 ml enjeksiyonluk su içeren ampül bulunmaktadır.

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

Geçimlilikleri: ZİNNAT 1,5 g enjektabl flakon'a 15 ml Enjeksiyonluk Su ilavesi ile hazırlanan çözelti Metranidazol enjeksiyonuna katılabilir (500 mg/100 ml), ikisi de aktivitelerini 25°C nin altında 24 saat korurlar. ZİNNAT 1,5 g enjektabl flakon, azlosilin 1g (15 ml içinde) veya 5 g (50 ml içinde) ile, 4°C de 24 saat, 25°C nin altında ise 6 saat geçimlidir. ZİNNAT enjektabl, yaygın olarak kullanılan intravenöz infüzyon sıvıları ile geçimlidir ve ZİNNAT enjektabl, oda sıcaklığında, aşağıdaki çözeltiler içinde 24 saat süreyle etkinliğini muhafaza eder.

Sodyum Klorür Enjeksiyon BP % 0,9 a/h,

% 5 Dekstroz Enjeksiyon BP,

% 0,18 a/h Sodyum Klorür+% 4 Dekstroz Enjeksiyon BP,

% 5 Dekstroz ve %0,9 Sodyum Klorür Enjeksiyon,

% 5 Dekstroz ve %0,45 Sodyum Klorür Enjeksiyon,

% 5 Dekstroz ve %0,225 Sodyum Klorür Enjeksiyon,  
% 10 Dekstroz Enjeksiyon,  
% 10 İvert Şeker'in Enjeksiyonluk Su'daki çözeltisi,

Laktatlı Ringer Enjeksiyonu USP,  
M/6 Sodyum Laktat Enjeksiyonu,  
Kompoze Sodyum Laktat Enjeksiyon BP (Hartmann çöz.)

ZİNNAT enjektabl'in Sodyum Klorür Enjeksiyon BP % 0,9 a/h ve % 5 Dekstroz Enjeksiyon içindeki stabilitesi hidrokortizon sodyum fosfatın bulunmasından etkilenmez. ZİNNAT enjektabl % 1'e kadar lidokain hidroklorür içeren sulu çözeltiler ile de geçimlidir. ZİNNAT enjektabl aşağıdaki intravenöz infüzyonlarla karıştırıldığında 24 saat oda sıcaklığında geçimlidir: Heparin (10 ve 50 ünite/ml) % 0,9 Sodyum Klorür Enjeksiyon içinde; Potasyum klorür (10 ve 40 mEq) % 0,9 Sodyum Klorür Enjeksiyon içinde.

Kullanılmamış ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıkları Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

## **7. RUHSAT SAHİBİ**

GlaxoSmithKline İlaçları San. ve Tic. A.Ş.  
Büyükdere Cad. No.173 1.Levent Plaza B Blok  
34394 1.Levent/İstanbul  
Telefon: 0212 339 44 00  
Faks: 0212 339 45 00

## **8. RUHSAT NUMARASI**

128/91

## **9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 19.08.2009

## **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**