

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

İNFEX PLUS 100 mg+62,5 mg/5 ml oral süspansiyon hazırlamak için kuru toz

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Oral süspansiyon hazırlandığında 5 ml'sinde 100 mg sefpodoksime eş değer miktarda 130,447 mg sefpodoksime proksetil ve 62,5 mg klavulanik aside eş değer miktarda 148,938 mg potasyum klavulanat-syloid karışımı bulunmaktadır

Yardımcı maddeler:

Oral süspansiyon hazırlandığında 5 ml'sinde;

Sakkaroz	78,3 mg
Laktoz monohidrat	279,36 mg
Sodyum klorür	11,075mg
Sodyum CMC	26,10 mg
Aspartam (E951)	20 mg
Potasyum sorbat	1,75 mg

Yardımcı maddeler için, bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Oral süspansiyon hazırlamak için kuru toz karışım

Beyaz renkli toz karışım

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

İNFEX PLUS duyarlı mikroorganizmaların neden olduğu özellikle aşağıdaki enfeksiyonların tedavisinde kullanılır.

Üst solunum yolu enfeksiyonları:

-Akut orta kulak iltihabı

-Tonsillit, farenjit

-Akut sinüzit

Alt solunum yolu enfeksiyonları:

-Pnömoni

-Akut bronşit

-Kronik obstrüktif akciğer hastalığının süperenfeksiyonları

Komplike olmayan idrar yolları enfeksiyonları

Cilt ve yumuşak doku enfeksiyonları

Komplike olmayan gonokokal üretrit

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji:

İNFEK PLUS için önerilen dozaj aşağıdaki tabloda verilmiştir.

Yetişkinler

Endikasyon	Günlük Sefpodoksim Dozu	Doz Sıklığı
Üst solunum yolu enfeksiyonları		
Tonsillit, farenjit	200 mg	12 saatte bir 5 ml
Akut sinüzit	400 mg	12 saatte bir 10 ml
Alt solunum yolu enfeksiyonları		
Akut bronşit*	200 mg	12 saatte bir 5 ml
Bakteriyel pnömoni	400 mg	12 saatte bir 10 ml
Kronik obstrüktif akciğer hastalığının (KOA) süperenfeksiyonları	400 mg	12 saatte bir 10 ml

İdrar yolları enfeksiyonları		
Komplike olmayan alt idrar yolu enfeksiyonu	200 mg	12 saatte bir 5 ml
Komplike olmayan üst idrar yolu enfeksiyonu	400 mg	12 saatte bir 10 ml
Komplike olmayan gonokokal üretrit	200 mg	Tek doz 10 ml
Cilt ve yumuşak doku enfeksiyonları	400 mg	12 saatte bir 10 ml
*Enfeksiyonun şiddetine göre gerekirse sefpodoksim dozu 12 saatte bir 200 mg'a (10 ml) kadar artırılabilir.		

Çocuklar

Çocuklarda uygulanan genel sefpodoksim dozu, günde 10 mg/kg olup, İNFEX PLUS süspansiyon sabah ve akşam olmak üzere, 12 saat arayla ve 2 defada alınır. Enjektörün üzerinde yazan kg çizgileri, o kg'da çocuğun tek seferde alması gereken dozu ifade eder, İNFEX PLUS süspansiyon günde 2 kez kullanılır. Çocuğun vücut ağırlığına tekabül eden kg çizgisine kadar ilaç enjektöre çekilmeli ve sabah ve akşam olmak üzere 2 kez uygulanmalıdır.

20 kg'ın üzerindeki çocuklarda 100 mg/62,5 mg'lık tablet kullanılabilir (200 mg sefpodoksim/gün).

Uygulama sıklığı ve süresi:

Sabah ve akşam olmak üzere, 12 saat arayla ve 2 defada alınır.

Uygulama şekli:

İNFEX PLUS süspansiyonu hazırlamak için şişenin üzerindeki işaret çizgisinin yarısına kadar kaynatılmış soğutulmuş su ilave edilir ve kuvvetlice çalkalanır. Daha sonra işaret çizgisine kadar su ilave edilir ve tamamen dağılıncaya kadar kuvvetlice çalkalanır.

Dozun doğru bir şekilde alınabilmesi için, şişe ile birlikte verilen ölçü kaşığı ve enjektör kullanılmalıdır.

Süspansiyon, her bir kullanımdan önce iyice çalkalanmalıdır.

Oral olarak emilimi artırmak için besinlerle birlikte uygulanmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Kreatinin klirensi 40 ml/dak/1.73m².’nın altındaysa dozaj ayarlanmalıdır. Kreatinin klirensi 10 ve 39 ml/dak/1.73m²’nin arasında olan hastalar için, normal günlük doz yarısına indirilmeli ve tek bir doz olarak uygulanmalıdır. Kreatinin klirensi 10 ml/dak/1.73m²’nin altında olanlarda, normal günlük doz yarıya indirilmeli ve 48 saatte bir uygulanmalıdır.

Hemodiyaliz gören hastalara her diyaliz uygulamasından sonra, normal günlük doz yarıya indirilerek tek doz olarak uygulanmalıdır.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliğinde doz ayarlamasına gerek yoktur.

Geriatrik popülasyon:

Böbrek fonksiyonları normal olan yaşlılarda, doz ayarlamasına gerek yoktur.

4.3. Kontrendikasyonlar

Bu preparat aşağıda bildirilen durumlarda kullanılmamalıdır:

- Sefpodoksime veya sefalosporin grubu antibiyotiklere ve klavulanik aside karşı bilinen alerjide
- Aspartam içerdiğinden, fenilketonüri bulunanlarda

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

- Anafilaktik reaksiyonlar

Sefalosporinlerin kullanımından önce hastada alerjik bir diyatezin, özellikle de beta-laktam antibiyotiklere karşı bir aşırı duyarlılığın bulunup bulunmadığı araştırılmalıdır. Bir aşırı duyarlılık reaksiyonu ortaya çıktığı takdirde, tedavi kesilmelidir. Anamnezinde sefalosporinlere karşı erken tipte bir aşırı duyarlılık reaksiyonu öyküsü olan hastalarda sefpodoksimin kullanımı kontrendikedir. Vakaların %5-10’unda penisilinler ve sefalosporinler arasında çapraz alerji bulunduğundan, penisiline duyarlı kişilerde sefalosporinler çok dikkatli kullanılmalıdır; ilk uygulamada yakın bir takip gerekmektedir. Bu iki antibiyotik grubu ile ortaya çıkan aşırı duyarlılık reaksiyonları (anafilaksi) ağır ve hatta fatal olabilir.

- *Clostridium difficile* ile ilişkili hastalıklar

Çeşitli antibiyotiklerle, özellikle geniş spektrumlularla tedavi sırasında veya takip eden ilk haftalarda şiddetli ve inatçı bir diyare ortaya çıkarsa, bu durum *Clostridium difficile* ile ilişkili ağır bir hastalık şekli olan psödomembranöz kolitin bir semptomu olabilir. Psödomembranöz kolitten şüphelenilirse, İNFEX PLUS derhal kesilmeli ve gecikmeden uygun bir tedaviye başlanmalıdır.

- Böbrek yetmezliği olan hastalarda, günlük doz kreatinin klirensine göre ayarlanmalıdır.
- Fenilalanin için bir kaynak içermektedir. Fenilketonürisi olan insanlar için zararlı olabilir.
- Bu tıbbi ürün laktoz içerir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorbsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.
- Bu tıbbi ürün sakkaroz içerir. Nadir kalıtsal früktoz intoleransı, glukoz-galaktoz malabsorbsiyon veya sükröz-izomaltaz yetmezliği problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.
- Bu tıbbi ürün her dozunda (5 ml) 1 mmol (39 mg)'dan daha az potasyum ihtiva eder; bu dozda potasyuma bağlı herhangi bir etki beklenmemektedir.
- Bu tıbbi ürün her dozunda (5 ml) 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; bu dozda sodyuma bağlı herhangi bir etki beklenmemektedir.

4.5. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Klinik olarak anlamlı hiçbir ilaç etkileşimi klinik çalışmalar sırasında bildirilmemiştir. H₂ antagonistleri ve antasitler biyoyararlanımını azaltır. Probenesid sefalosporinlerin atılımını azaltır. Sefalosporinler, kumarinlerin antikoagülan etkisini artırabilir ve östrojenlerin kontraseptif etkisini azaltabilirler.

Sefalosporinler ile tedavi sırasında pozitif Coombs testi bildirilmiştir.

Sefpodoksim proksetil gastrik pH'ı nötralize eden veya asit sekresyonlarını inhibe eden ilaçlarla birlikte alındığında, biyoyararlanımın yaklaşık olarak %30 azaldığı görülmüştür. Bu sebeple gastrik pH'ın yükselmesine sebep olan ranitidin gibi mineral tipi antiasitler ve H₂ blokörleri İNFEX PLUS'ın alınmasından 2 veya 3 saat sonra alınmalıdır.

Buna karşın, pentagristin gibi gastrik pH'ı düşüren ilaçlar biyoyararlanımı yükseltecektir.

Besinlerle birlikte kullanımı biyoyararlanımını artırır.

Sefpodoksim proksetil ile tedavi edilen hastalarda spesifik olmayan redükleyici ajanlarla yapılan idrar glukoz tayinleri yalancı-pozitif reaksiyon verebilir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: B

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon):

Sefpodoksim/klavulanik asit 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. Sefpodoksim/klavulanik asidin gebelerdeki güvenliliği kanıtlanmadığından İNFEX PLUS gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Gebelik dönemi

Çeşitli hayvan türleriyle yapılan çalışmalarda sefpodoksim proksetilin herhangi bir teratojenik ve fötotoksik etkisi gösterilmemiştir. Ancak, gebelerde sefpodoksim/klavulanik asidin güvenilirliği saptanmamış olduğundan gebelik sırasında kullanılmaması önerilmektedir.

Laktasyon dönemi

Sefpodoksim ve klavulanik asit anne sütü ile atılmaktadır (klavulanik asidin anne sütü alan süt çocukları üzerindeki etkisi ile ilgili herhangi bir bilgi yoktur). İNFEX PLUS tedavisi sırasında emzirme durdurulmalıdır ya da emziren annede İNFEX PLUS tedavisinden kaçınılmalıdır.

Üreme yeteneği / Fertilite

Sıçanlarda ve tavşanlarda yapılan embriyotoksisite araştırmalarında herhangi bir teratojenik potansiyel belirtisi ortaya çıkmamıştır. Sefpodoksim sıçanlarda fertilite araştırmalarında ve peri-ve postnatal araştırmalarda istenmeyen bir etki oluşturmamıştır. Sıçanlarda plasentadan geçtiği ve sütte aktif madde veya metabolitlerinin görüldüğü saptanmıştır. İnsanlarda gebelikte kullanımı ile ilgili deneyim bulunmamaktadır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Sersemlik hissi riski nedeniyle araç ya da makinelerin kullanımı konusunda dikkatli olunmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Advers ilaç reaksiyonları aşağıdaki sıklık derecesine göre belirtilmiştir:

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

Bağışıklık sistemi bozuklukları

Bilinmiyor: Anjiyoödem, bronkospazm, anafilaktik şok

Deri ve deri altı doku bozuklukları

Yaygın olmayan: Raş, ürtiker

Bilinmiyor: Kızarıklık, kaşıntı, ürtiker, purpura. Diğer sefalosporinlerle olduğu gibi, izole büllöz erüpsiyon vakaları (eritema multiforme, Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz) bildirilmiştir.

Gastrointestinal bozukluklar

Yaygın: Bulantı, diyare

Yaygın olmayan: Kusma, abdominal ağrı

Seyrek: Enterokolit

Bilinmiyor: Bütün diğer geniş spektrumlu antibiyotiklerde olduğu gibi diyare, enterokolitin bir semptomu olabilir ve bazen bu durumda dışkıda kan görülebilir. Antibiyotik kullanımında görülen tipik enterokolit psödomembranöz kolittir (Bkz. bölüm 4.4).

Hepato-biliyer bozukluklar

Yaygın olmayan: Aspartat aminotransferaz artışı, Alanin transferaz artışı, kan alkalın fosfataz artışı

Seyrek: Hiperbilirubinemi

Bu anormal laboratuvar bulguları enfeksiyonlar nedeni ile de oluşabilir, normal üst sınır limitinin 2 katını nadiren aşabilir. Genellikle, kolestatik veya daha sık asemptomatik olarak görülen karaciğer harabiyeti tablosunu sergiler.

Kan ve lenfatik sistem bozuklukları

Seyrek: Eozinofili, trombositopeni

Bilinmiyor: Nötropeni, agranülositoz, hemolitik anemi. Bu nadir olaylar tedavi kesilince normale döner.

Böbrek ve üriner bozukluklar

Sefpodoksimin de dahil olduğu antibiyotik grubu ile, özellikle aminoglikozidler ve/veya güçlü diüretiklerle birlikte kullanıldıklarında, böbrek fonksiyon değişiklikleri gözlenmiştir.

Sinir sistemi bozuklukları

Yaygın olmayan: Baş ağrısı, sersemlik

Seyrek: Parestezi

Kulak ve labirent bozuklukları

Bilinmiyor: Tinnitus

Genel bozukluklar ve uygulama yeri bozuklukları

Yaygın olmayan: Asteni

Seyrek: Keyifsizlik

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Yaygın: Süperenfeksiyon

Bilinmiyor: Psödomembranöz kolit, duyarlı olmayan organizmaların aşırı büyümesi

Diğer antibiyotiklerle olduğu gibi, sefpodoksimin proksetil kullanımı, özellikle uzun süreli ise, duyarlı olmayan mikroorganizmaların aşırı üremesine yol açabilir. Hastanın durumunun tekrar tekrar değerlendirilmesi gerekir. Tedavi sırasında süperenfeksiyon ortaya çıkarsa, uygun önlemler alınmalıdır.

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Doz aşımı durumunda doktora başvurulmalıdır. Özel bir antidotu olmadığından semptomatik tedavi uygulanmalıdır.

Özellikle böbrek yetmezliği olan hastalarda çoğunlukla enjektabl birkaç sefalosporin ile doz aşımının geri dönüşümlü ensefalopati riski bulunmaktadır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Diğer Beta Laktam Antibakteriyeller

ATC Kodu: J01D

Sefpodoksim proksetil, yarı sentetik, geniş spektrumlu oral yoldan etkili beta-laktam antibiyotik olup, 3. kuşak sefalosporin grubuna dahildir.

Etki mekanizması:

Sefpodoksim birçok gram (+) ve gram (-) bakteriye karşı *in vitro* etkilidir. Sefpodoksim hücre duvarı sentezinin inhibisyonu yoluyla bakterisid etki gösterir; beta-laktamazlara karşı oldukça dayanıklıdır.

Klavulanik asit, penisilinlere yapısal olarak benzer bir beta laktam olup, sefalosporin ve penisilinlere dirençli mikroorganizmalarda sıklıkla karşılaşılan geniş spektrumdaki beta-laktamaz enzimlerini inaktive etmektedir. Özellikle direnç gelişiminde etkili olan plazmid aracılı beta-laktamazlara karşı iyi bir aktiviteye sahiptir. Genel olarak kromozomal tip 1 beta laktamazlara karşı etkinliği daha düşüktür. Klavulanik asidin İNFEX PLUS formülasyonundaki varlığı,

sefpodoksimi beta-laktamaz enzimlerince parçalanmaktan korur ve sefpodoksimin etki spektrumunu normalde dirençli olan çok sayıda bakteriyi de içine alacak şekilde genişletir.

Birçok antibiyotiğe direncin nedeni olan bakteriyel enzimler, antibiyotiği, patojen üzerinde herhangi bir etki göstermeden harap ederler. İNFEX PLUS içeriğindeki klavulanik asit, beta laktamaz enzimlerini bloke ederek savunma mekanizması oluşturur; bu da vücutta hali hazırda elde edilmiş olan konsantrasyonlarda, organizmaların, sefpodoksimin bakterisid etkisine duyarlı olmasını mümkün kılar.

Antibakteriyel spektrum:

Aşağıdaki mikroorganizmalar sefpodoksime karşı genellikle duyarlıdır:

Streptococcus pneumoniae, *Streptococcus spp.*, *Propionibacterium acnes*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Haemophilus influenzae* (beta-laktamaz oluşturan ve oluşturmeyen suşlar), *Haemophilus parainfluenzae* (beta-laktamaz oluşturan ve oluşturmeyen suşlar), *Moraxella (Branhamella) catarrhalis* (beta-laktamaz oluşturan ve oluşturmeyen suşlar), *Neisseria meningitidis*, *Neisseria gonorrhoeae* (beta-laktamaz oluşturan ve oluşturmeyen suşlar), *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Citrobacter diversus*, *Salmonella spp.*, *Providencia spp.*, *Shigella spp.*, *Pasteurella multocida*, *Fusobacterium*.

Aşağıdaki bakteriler sefpodoksime orta derecede duyarlıdır:

Metisiline duyarlı stafilokoklar, *Yersinia enterocolitica*, *Aeromonas hydrophila*.

Aşağıdaki bakteriler sefpodoksime dirençlidir:

Enterobacter spp., *Morganella morganii*, *Serratia marcescens*, *Citrobacter freundii*, *Acinetobacter spp.*, Peptostreptokok, Enterokoklar, metisiline dirençli stafilokoklar, JK grubu *Corynebacteria*, *Listeria monocytogenes*, *Pseudomonas spp.*, *Acinetobacter spp.*, *Clostridium spp.*, *Bacteroides fragilis*.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Sefpodoksim proksetil bir prodrug olup aktif metaboliti sefpodoksimidir. Oral uygulamayı takiben, sefpodoksim proksetil gastrointestinal kanaldan emilir.

Klavulanik asit oral uygulama sonrasında hızla ve iyi absorbe olur. Klavulanik asitin biyoyararlanımı %75'tir. Yapılan çalışmalarda klavulanik asidin yemek başlangıcında alınmasının absorpsiyonunu önemli ölçüde arttırdığı saptanmıştır. Yetişkinlerde oral yoldan 125 mg klavulanik asit verilmesinin ardından klavulanik asidin 50-60 dakika sonra maksimum serum konsantrasyonuna (3-5 mg/l) eriştiği tespit edilmiştir. Çocuklarda oral yoldan 3,33 mg/kg klavulanik asit verilmesinin ardından klavulanik asidin 30-40 dakika sonra maksimum serum

konsantrasyonuna (2,5 mg/l) eriştiği tespit edilmiştir. Bebeklerde oral yoldan 2,5 mg/kg klavulanik asit uygulandığında maksimum konsantrasyonuna (1,5 mg/l) 30-60 dakika içerisinde ulaştığı saptanmıştır.

Biyotransformasyon:

Nonspesifik esterazlar tarafından hızla bakterisid etkili sefpodoksime hidrolize olur.

Klavulanik asit insanda geniş oranda 2,5-dihidro-4-(2-hidroksietil)-5-okso-1H-pirol-3-karboksilik asit ve 1-amino-4-hidroksi-bütan-2-on'a metabolize olur.

Dağılım:

4-12 yaş arası çocuklarda, 5 mg/kg tek doz uygulamasını takiben, maksimum plazma konsantrasyonu (C_{max}) ortalama 2.6 mg/l ve bu konsantrasyona ulaşma süresi (T_{max}) 2-4 saattir. İki yaşın altındaki çocuklarda, her 12 saatte bir 5 mg/kg olarak tekrarlanan doz uygulamasından ortalama 2 saat sonra elde edilen maksimum plazma konsantrasyonu 1-6 aylık bebeklerde 2.7 mg/l; 7 ay-2 yaş arasında 2 mg/l'dir. Her 12 saatte bir 5 mg/kg'lık tekrarlanan dozları alan bir ay ve 12 yaş arasındaki hastalarda, kararlı durumdaki reziduel sefpodoksime plazma konsantrasyonu (C_{12h}) 0.2 ve 0.3 mg/l (1 ay-2 yaş) ve 0.1 mg/l (2-12 yaş)'dır.

Toplam plazma klavulanik asidinin %25 kadarı proteine bağlanır. Görünürdeki dağılım hacmi 0,2l/kg dolayındadır.

Klavulanik asidin plasenta bariyerini geçtiği gösterilmiştir.

Eliminasyon:

Eliminasyon yarılanma ömrü ortalama 2.4 saattir. Sefpodoksimin %80'i değişmemiş olarak idrarla atılır.

Klavulanik asit hem renal hem de renal olmayan mekanizmalarla atılır. Metabolize olduktan sonra idrar ve dışkı içinde ve karbondioksit şeklinde hava ile atılır.

Klavulanik asidin eliminasyon yarılanma ömrü 125 mg dozda uygulandığında 55-65 dk, 62,5 mg dozda uygulandığında ise 55-80 dk olarak bulunmuştur. Oral yoldan 125 mg dozda uygulandığında, ilk altı saat içerisinde, klavulanik asidin %40-65'i değişmemiş şekilde idrar ile atılır. Çeşitli çalışmalarda, 24 saatlik sürede klavulanik asitin %27-60 oranında idrarla atıldığı

bulunmuştur. Klavulanik asitte, ilacın en büyük miktarı uygulamadan sonraki ilk 2 saatte atılmaktadır.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Sefpodoksim proksetil rölatif olarak toksisite göstermeyen bir bileşiktir. Yürütülen toksisite çalışmalarında, insanda oral antibiyotik olarak kullanımını kısıtlayacak hiçbir bulguya rastlanmamıştır.

Akut toksisite (oral uygulama)

LD₅₀, farelerde 8 g/kg'ın ve sıçanlarda 4 g/kg'ın üzerinde bulunmuştur. Fisher sıçanlarında, 1 g/kg ve daha yüksek dozlardan sonra feçes kıvamında ve vücut ağırlığında geçici istenmeyen etkiler ortaya çıkmıştır. Köpeklerde 800 mg/kg'lık tek dozun toksik olmadığı gösterilmiştir.

Kronik toksisite (oral uygulama)

Kronik toksisite araştırmaları sıçanlarda 12 ay ve köpeklerde 6 ay süreyle gerçekleştirilmiştir. Maksimal günlük dozlar, Wistar sıçanlarında 1000 mg/kg ve köpeklerde 400 mg/kg, yani terapötik dozun (3 - 6 mg/kg) çok üzerinde olmuştur. Wistar sıçanlarına 12 ay boyunca oral yolla

verilen 250, 500 ve 1000 mg/kg ile mortalite görülmemiştir. Sadece 1000 mg/kg'ın üzerindeki bir dozla istenmeyen gastrointestinal etkiler gözlenmiştir; bunlar başlıca feçesin yumuşaklaşması ve çekumda dilatasyondur.

Fisher sıçanlarında daha belirgin olan intestinal yan etkiler, sefpodoksimin antibakteriyel etkisinin ve bunun sonucu ortaya çıkan intestinal flora değişikliklerinin sonucunda oluşmuştur. Köpeklerde 6 ay süreyle oral yolla günde 0, 25, 100 ve 400 mg/kg kullanılması ile mortalite görülmemiştir. Değişime uğramamış madde sadece feçeste saptanmıştır.

Üreme toksikolojisi:

Sıçanlarda ve tavşanlarda yapılan embriyotoksisite araştırmalarında herhangi bir teratojenik potansiyel belirtisi ortaya çıkmamıştır. Sefpodoksim sıçanlarda fertilité araştırmalarında ve peri-ve postnatal araştırmalarda istenmeyen bir etki oluşturmamıştır. Sıçanlarda plasentadan geçtiği ve sütte aktif madde veya metabolitlerinin görüldüğü saptanmıştır. İnsanlarda gebelikte kullanımı ile ilgili deneyim bulunmamaktadır.

Mutajenite:

Çeşitli sistemlerdeki kapsamlı mutajenite araştırmaları negatif sonuçlar vermiştir.

Kanserojenite:

Kanserojenik potansiyel araştırmaları bildirilmemiştir.

Tüm Preklinik (Toksikolojik -Farmakolojik) çalışma verilerini kapsayan ve büyükler için sunulmuş olan geniş dosya bilgileri arasından, çocuklara uygulama ile ilgili olan bölümler aşağıda özetlenmiştir:

Akut ve tekrarlayan doz toksisitesi:

Süre	Türler	Yaş	Doz (mg/kg p.o)
Akut	rat	4,7,14 veya 23 gün	4000
28 gün	rat	3 hafta	60, 250, 1000
28 gün	köpek	3 hafta	100, 200
28 gün	köpek	3 hafta	400

Akut çalışmada uygulamaya karşı hiçbir reaksiyon görülmemiştir. Ratta tekrarlanan doz çalışmalarında büyüklerdekine benzer bulgulara (üst dozda, minör hematolojik ve klinik kimya değişikliği ile birlikte karaciğer ağırlığında azalma ve caecal genişleme) rastlanmıştır. Köpeklerde, büyük hayvanlarla yapılan çalışmalardan elde edilen verilerde de olduğu gibi 400 mg/kg/gün doz uygulanan hayvanda görülen karaciğer değişikliğinin dışında, 1 hayvanda hafif hipertrofi gözlenmiştir. Bu glikojen birikimine bağlı olarak ortaya çıkmaktadır ve dejenerasyon gözlenmez. Bütün bu değişikliklerin hafif olduğu yorumuna varılmıştır.

Çoğalma çalışmaları:

500 mg/kg/gün p.o 'a kadar olan dozlar kullanılmıştır, ancak tavşanların barsak florasında sefalosporin uygulamasından sonra oluşan değişiklikler nedeniyle bu tür için, özel protokol uyarlanmıştır. Bu türlerde olası embriyotoksik ve teratojenik etkileri araştırmayı mümkün kılmak için 10 ve 30 mg/kg/gün dozlar ayrı hayvan gruplarına 3 günlük periyodlarla uygulanmıştır (6-8, 9-11, 12-14 ve 15-17. günlerde). Bu çalışmaların hiçbirinde advers etkiye rastlanmamıştır. Bu

datayı desteklemek üzere, olası embriyotoksik ve teratojenik etki için ek bir çalışma farelerle yürütülmüştür. 40, 200 ve 1000 mg/kg/gün p.o. dozlar, hamileliğin 6-15.günlerinde uygulanmış, hiçbir maternotoksik, embriyotoksik veya teratojenik etkiye rastlanmamıştır.

Sonuç olarak, sefpodoksim proksetil pek çok çalışma ile küçük (çocuk) rat ve köpeklerde ve ayrıca çoğalma üzerine etkisi bakımından da incelenmiştir. Hiçbir advers etkiye rastlanmamıştır ve sonuçlar sefpodoksimin çocuklarda klinik kullanımını onaylamaktadır.

Klavulanik asit yetişkin sıçan ve farelerde düşük oral toksisiteye sahiptir ($LD_{50} > 2000$ mg/kg vücut ağırlığı). Bununla birlikte süten kesilmemiş sıçanlarda yapılan çalışmada tek doz toksisitesi daha yüksek bulunmuş, test edilen en düşük doz seviyesinde bile (125 mg/kg vücut ağırlığı) gastrointestinal belirtiler ve ölüm gözlenmiştir.

Potasyum klavulanat ile hem sıçan hem de köpeklerde 28 günlük ve 90 günlük oral toksisite çalışması yapılmıştır. Klinik biyokimyasal ve hematolojik etkiler, kilo alımında azalma, gastrointestinal iritasyon ve karaciğer toksisitesi gözlenmiştir. Sıçanlarda idrar çıkışında azalma, ozmolaritede artma, beyaz kan hücre sayısında artma, köpeklerde ise klinik belirtiler (emez, salivasyon) ve hepatosit hidropik değişiklikler gözlenmiştir. Her iki türde de LOEL ve NOEL 90

günlük çalışmada 50 ve 20 mg/kg vücut ağırlığı olarak bulunmuştur. Sıçanlarda düşük dozda (90 günlük çalışmada LOEL ve NOEL 20 mg/kg/vücut ağırlığı) çekal büyüme gözlenmiştir.

Oral üreme ve gelişimsel toksisite çalışmalarında sistemik veya maternal toksisite gösteren doz seviyelerinde dişi fertilitesinde ve/veya fetüsün gelişimi ve sağ kalımında orta düzeyde azalma gözlenmiştir.

Klavulanik asit, bir dizi in vitro ve in vivo genotoksisite çalışmalarında denenmiştir. Fare lenfoma hücrelerinde gerçekleştirilen bir ileri mutasyon deneyinde pozitif sonuç elde edilmiştir. Metabolik aktivasyon yokluğunda ve daha az ölçüde varlığında, mutasyon oranı önemli ölçüde artmış olsa da bu etkinin çok yüksek konsantrasyonlarda (metabolik aktivasyon varlığında ve yokluğunda sırasıyla 4000 µg/ml ve 8000 µg/ml) gözlendiği ve eş zamanlı olarak sitotoksitenin de görüldüğü belirtilmiştir. *S. cerevisiae* 'de gen konversiyonu, metabolik aktivasyon varlığında ve yokluğunda Ames testi, farede oral 4500 mg/kg 'a kadar dozlarda dominant letal mutasyon testi ve farede oral 9000 mg/kg'a kadar dozlarda mikronukleus testinde negatif sonuç elde edilmiştir.

Mevcut veriler klavulanik asidin genotoksik olmadığını göstermektedir. Karsinojenite çalışması gerçekleştirilmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Hidroksipropilselüloz LH11

Sodyum CMC

Sakkaroz

Laktoz monohidrat

Aspartam (E951)

Talk

Sodyum Klorür

Potasyum sorbat

CMC Kalsiyum

Sitrik asit anhidrus

Aerosil 200

Muz Aroması

Vanilya aroması

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değil.

6.3. Raf ömrü

24 ay.

6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar

Süspansiyon haline getirilmemiş toz karışımı 25°C'nin altında oda sıcaklığında saklayınız.

Sulandırıldıktan sonra buzdolabında (2-8°C) 10 gün muhafaza edilebilir.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

İNFEX PLUS oral süspansiyon hazırlamak için kuru toz 100 ml işaret çizgisi bulunan kahverengi cam şişede, 5 ml’lik ölçü kaşığı ve enjektör ile ambalajlanır.

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 ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Celtis İlaç San. ve Tic. A.Ş.

Tozkoparan Mah. General Ali Rıza Gürcan Cad.

Merter İş Merkezi Bağımsız Blm. 2/6

Güngören/İSTANBUL

Tel: 0 212 481 40 98

Fax: 0 212 482 24 78

e-mail: info@celtisilac.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI

229/61

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 15.02.2011

Ruhsat yenileme tarihi: -

10. KÜB’ÜN YENİLENME TARİHİ